

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA EN VIRTUD DEL TRATADO DE COOPERACIÓN
EN MATERIA DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de la Propiedad
Intelectual
Oficina internacional



(43) Fecha de publicación internacional
16 de Octubre de 2003 (16.10.2003)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 03/084939 A1

(51) Clasificación Internacional de Patentes⁷:
C07D 265/18, A61K 31/536, A61P 25/00

FRIGOLA-CONSTANSA, Jordi [ES/ES]; Avda. Mare
de Deu de Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES).

(21) Número de la solicitud internacional: PCT/ES03/00162

(74) Mandatario: CARPINTERO LÓPEZ, Francisco; Her-
rero & Asociados, S.L., Alcalá, 35, 28014 MADRID (ES).

(22) Fecha de presentación internacional:
9 de Abril de 2003 (09.04.2003)

(81) Estados designados (*nacional*): AE, AG, AL, AM, AT,
AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR,
CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE,
GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR,
KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK,
MN, MW, MX, MZ, NI, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO,
RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ,
UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(25) Idioma de presentación: español

(26) Idioma de publicación: español

(30) Datos relativos a la prioridad:
P200200813 9 de Abril de 2002 (09.04.2002) ES

(84) Estados designados (*regional*): patente ARIPO (GH, GM,
KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), patente
euroasiática (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
patente europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE,
ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE,
SI, SK, TR), patente OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA,
GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Solicitante (*para todos los Estados designados salvo
US*): LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.
[ES/ES]; Avda. Mare de Deu de Montserrat, 221, 08041
BARCELONA (ES).

(72) Inventores; e

(75) Inventores/Solicitantes (*para US solamente*): TOR-
RENS-JOVER, Antonio [ES/ES]; Avda. Mare de Deu
de Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES). CAS-
TRILLO-PEREZ, José, Aurelio [ES/ES]; Avda. Mare
de Deu de Montserrat, 221, 08041 BARCELONA (ES).

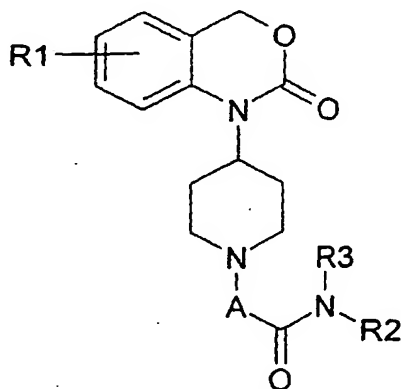
Publicada:

— con informe de búsqueda internacional

Para códigos de dos letras y otras abreviaturas, véase la sección
"Guidance Notes on Codes and Abbreviations" que aparece al
principio de cada número regular de la Gaceta del PCT.

(54) Title: BENZOXAZINONE DERIVATIVES, THE PREPARATION AND USE THEREOF AS MEDICAMENTS

(54) Título: DERIVADOS DE BENZOXAZINONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS



(I)

(57) Abstract: The invention relates to novel compounds of
general formula (I), to their physiologically acceptable salts,
to methods for the preparation thereof, to intermediate com-
pounds for the obtention of said compounds, to the use of com-
pounds of general formula (I) as medicaments in the preven-
tion and treatment of central nervous system disorders and to
the pharmaceutical compositions containing said compounds.

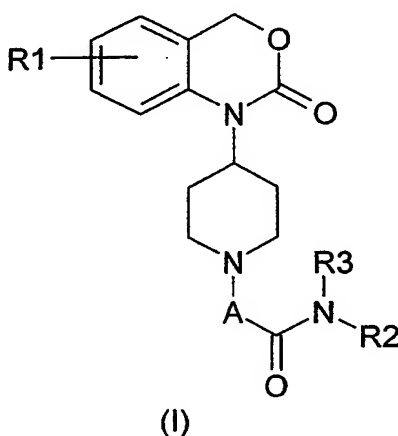
(57) Resumen: La presente invención se refiere a nuevos com-
puestos de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológi-
camente aceptables, a los procedimientos para su preparación,
a compuestos intermediarios para obtención, a la aplicación de
los compuestos de fórmula general (I) como medicamentos en
la prevención y tratamiento de trastornos del Sistema Nervioso
Central, y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.

WO 03/084939 A1

DERIVADOS DE BENZOXAZINONA, SU PREPARACIÓN Y SU APLICACIÓN COMO MEDICAMENTOS

Campo de la invención

La presente invención se refiere a nuevos compuestos de fórmula general (I), así como a sus sales fisiológicamente aceptables, a los procedimientos para su preparación, a su aplicación como medicamentos en terapéutica humana y/o veterinaria y a las composiciones farmacéuticas que los contienen.



Los nuevos compuestos objeto de la presente invención pueden ser utilizados en la industria farmacéutica como intermedios y para la preparación de medicamentos.

Antecedentes de la invención

El neuropéptido Y (NPY), aislado por primera vez en extractos de cerebro porcino (Tatemoto et. al. *Nature* **1982**, 296, 659), es un péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia de los polipéptidos pancreáticos, y es uno de los péptidos más abundantes en el cerebro y en el sistema nervioso central. Además, el NPY se encuentra distribuido también en varias partes del sistema nervioso periférico.

Diversos estudios sugieren que el NPY juega un papel importante en la regulación de la ingestión de alimentos y particularmente en disfunciones alimentarias incluyendo, por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia. Concretamente, el NPY es un poderoso estimulante de la ingestión de alimentos. Así, cuando se inyecta directamente al SNC de ratones saciados provoca en estos un aumento significativo del apetito (Clark J. T. et. al. *Endocrinology* 1984, 115, 427; Levine A. S. et. al. *Peptides* 1984, 5, 1025; Stanley B. G. et. al. *Life Sci.* 1984, 35, 2635; Stanley B. G. et. al. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 1985, 82, 3940). Por otra parte, el NPY puede jugar un papel en la regulación de las funciones cognitivas, como por ejemplo la memoria, (Flood J. F. et. al. *Brain Res.* 1987, 421, 280; Redrobe J. P. et. al. *Brain Res.* 1999, 848, 153) y actuar en procesos de ansiedad (Heilig M. et. al. *Reg. Peptides* 1992, 41, 61) y depresión (Heilig M. et. al. *Eur. J. Pharmacol.* 1988, 147, 465).

Por otro lado, el NPY se encuentra también distribuido en el sistema periférico. Algunos estudios indican que puede estar implicado, entre otros, en procesos de hipertensión (Michel M. C. et. al. *J. Hypertens.* 1995, 13, 153), y analgesia (Gehlert D. R. *Life Sci.* 1994, 55, 551).

Las proteínas endógenas que constituyen los receptores que se ligan al NPY han sido ampliamente estudiadas. Varias han sido clonadas y expresadas. En la actualidad, son reconocidos seis diferentes subtipos de receptores nombrados desde Y1 a Y6, (Hisplkind P. A. et. al. *Annu. Rep. Med. Chem.* 1996, 31, 1; Grunemar L. et. al. *TIPS Reviews*, 15, 153). Cada subtipo de receptor del NPY está generalmente asociado a una actividad biológica diferente. Así por ejemplo, el receptor Y2 se encuentra implicado en la inducción de convulsiones en ratas (Dumont Y. et. al. *Brit. J. Pharmacol.* 2000, 129, 1075).

El receptor que ha sido identificado más recientemente es el Y5 (Hu et. al. *J. Biol. Chem.* 1996, 271, 26315). Existen evidencias de que el receptor Y5 presenta un perfil farmacológico relacionado con la ingestión alimenticia que es único si se compara con los otros subtipos de receptores. El hecho de que el péptido [D-Trp³²]NPY, un agonista selectivo del receptor Y5, que no presenta afinidad por el receptor Y1, estimule la ingestión de alimentos en ratas (Gerald C. et. al. *Nature*,

1996, 382, 168), favorece la hipótesis que relaciona al receptor Y5 con el consumo exagerado de alimentos. Consecuentemente, los compuestos que antagonizan el receptor Y5 deben ser efectivos inhibiendo la ingestión de alimentos y muy útiles en el control de enfermedades como la obesidad, los desordenes nutricionales como la bulimia o la anorexia.

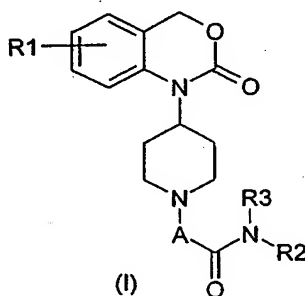
Se han descrito diversos antagonistas no peptídicos del receptor NPY5. Así, se han preparado derivados de 2-aminoquinazolininas [PCT Int. Appl. WO 9720823, 1997 (Novartis AG)], sulfonamidas [PCT Int. Appl. WO 9719682, 1997 (Synaptic Pharmaceutical Corp.)], pirazoles [PCT Int. Appl. WO 9824768, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], aminopiridinas [PCT Int. Appl. WO 9840356, 1998 (Banyu Pharmaceutical Co., Ltd)], N-aralquil-2-tetralinaminas [PCT Int. Appl. WO 0020376, 2000 (Ortho McNeil Pharmaceutical Inc.)], diversas amidas [PCT Int. Appl. WO 9835957, 1998 (Bayer Corp.)], derivados de piridina y pirimidina [PCT Int. Appl. WO 9940091, 1999 (Amgen Inc.)], carbazoles [PCT Int. Appl. WO 0107409, 2001 (Astra Zeneca AB.)], espiroisoquinolinonas [PCT Int. Appl. WO 0113917, 2001 (Bristol-Myers Squibb Co.)].

En ningún trabajo publicado se describen derivados de benzoxazinona que presenten actividad biológica relacionada con los receptores NPY. Los únicos antecedentes de derivados de benzoxazinona con actividad biológica descritos en la bibliografía se refieren a antagonistas del receptor P2X7 útiles en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, inmunológicas o cardiovasculares [PCT Int. Appl. WO 01044213, 2001 (Astrazeneca AB)], a antagonistas del receptor de oxitocina útiles en tocología [PCT Int. Appl. WO 9725992, 1997 (Merck Co., Inc.)], a antagonistas del receptor adrenérgico α_1c [PCT Int. Appl. WO 9528397, 1995 (Merck Co., Inc.)] o a inhibidores del enzima farnesilproteíntransferasa [PCT Int. Appl. WO 9738665, 1997 (Merck Co., Inc.)].

Tras laboriosa investigación los inventores han sintetizado nuevos compuestos de fórmula general (I) que presentan unas interesantes propiedades biológicas y los hacen especialmente útiles para su aplicación en terapéutica humana y/o veterinaria en enfermedades para las que ningún compuesto análogo ha sido anteriormente reivindicado.

Descripción detallada de la invención

La presente invención comprende una serie de compuestos derivados de benzoxazinona, las formulaciones farmacéuticas que los contienen y los intermedios de síntesis utilizados para su preparación. Los compuestos objeto de la invención son ligandos del receptor del neuropéptido Y Y⁵ (NPY⁵), un receptor que está asociado a varias disfunciones de los sistemas nervioso central y periférico, así como del sistema cardiovascular, y por consiguiente son útiles en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de varios trastornos del Sistema Nervioso Central, y en particular la obesidad, la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos, la epilepsia, la diabetes, la artritis, el dolor y otros trastornos mediados por el receptor NPY⁵ en mamíferos, incluido el hombre. Los compuestos objeto de la presente invención responden a la fórmula general (I)



en la cual:

R₁ representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo o un radical alquilo C₁-C₄;

R₂ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₄, un radical fenilo, un radical bencilo o junto con R₃ puede formar parte de un heterociclo de cinco o seis miembros;

R₃ representa anillo bicíclico, anillo tricíclico, fenilo sustituido o fenilo sustituido por una cadena hidrocarbonada que junto con R₂ forma parte de un heterociclo nitrogenado de cinco o seis miembros;

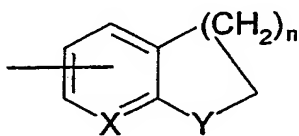
A representa -CHR₄- o -CHR₄-CH₂-

R₄ representa hidrógeno, un radical alquilo C₁-C₄ o un radical fenilo;

o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

Compuestos preferidos de la invención son aquellos en los cuales R_3 representa un fenilo sustituido por un radical alquilo C_1-C_4 , metoxi, halógeno, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, fenilamino o fenil(alquil C_1-C_4)amino.

Otros compuestos preferidos son los que R_3 representa un biciclo constituido por un anillo aromático o heteroaromático de seis miembros y un ciclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido de fórmula general (II)



(II)

en la cual:

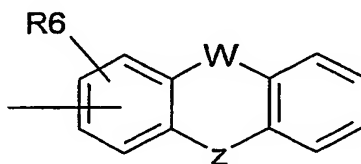
X representa CH o N ;

Y representa CH_2 , O , $N-R_5$, $CH-OH$ o $C=O$;

R_5 representa hidrógeno o un radical alquilo C_1-C_4

n representa 1 o 2.

Otros compuestos preferidos son los que R_3 representa un tríciclo constituido por un anillo aromático de seis miembros sustituido o no sustituido, un ciclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido y un anillo aromático de seis miembros sustituido o no sustituido de fórmula general (III)



(III)

en la cual:

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos, CH₂, CH-OH o C=O;

Z representa CH₂, O, CH-OH, C=O o N-R₅;

R₅ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄;

R₆ representa hidrógeno, alcoxilo o un radical alquilo C₁-C₄.

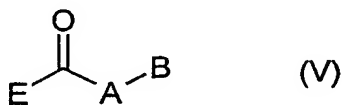
La presente invención se refiere igualmente a las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), en particular las sales de adición de ácidos minerales tales como los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico y de ácidos orgánicos tales como los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico, metansulfónico, canforsulfónico, etc.

Los nuevos derivados de fórmula general (I), en la cual R₁ a R₆, A, X, Y, W, Z y n tienen la significación indicada anteriormente, pueden ser preparados mediante el proceso siguiente, que consiste en la reacción de compuestos de fórmula general (IV):



en la cual:

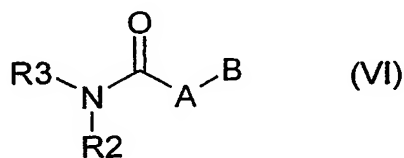
R₂ y R₃ tienen la significación indicada anteriormente, con un compuesto de fórmula general (V):



en la cual:

A tiene la significación indicada anteriormente, E representa un halógeno, un grupo hidroxilo o O-acilo y donde B representa un halógeno, preferiblemente cloro. La

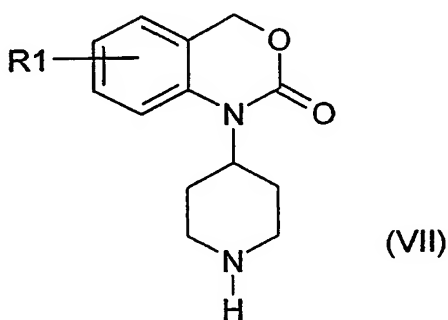
reacción se lleva a cabo en disolventes inertes y en presencia de base o/y auxiliares, dando lugar a compuestos de fórmula general (VI):



en la cual:

10 B, A, R2 y R3 tienen la significación indicada anteriormente.

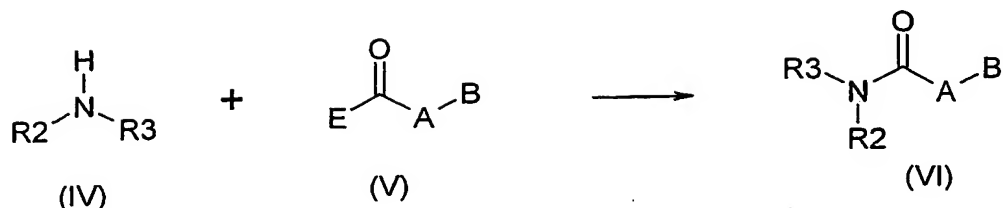
Estos compuestos se hacen reaccionar con aminas de fórmula general (VII):



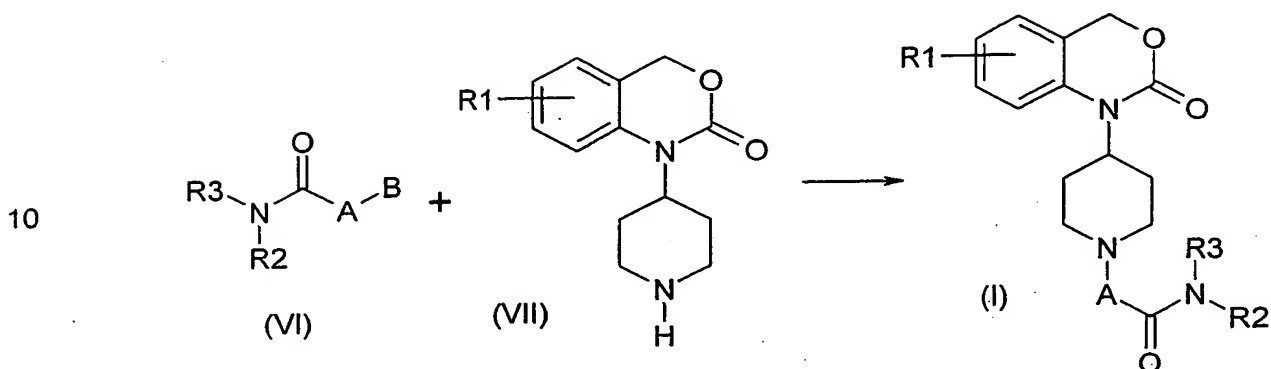
en la cual:

25 R1 tiene la significación indicada anteriormente, o con sus correspondientes sales, preferentemente clorhidrato, en disolventes inertes y en presencia de base y/o auxiliares cuando sea necesario.

El proceso, de acuerdo con la invención, puede ser ilustrado a modo de ejemplo por el siguiente esquema de reacción:



5



15

en el cual:

R_1 , R_2 , R_3 , A, B y E tienen la significación indicada anteriormente.

20

25

Los disolventes adecuados para el proceso, de acuerdo con la invención, son disolventes orgánicos habituales, entre los que se incluyen éteres, preferiblemente dietil éter, dioxano, tetrahidrofurano, dimetil glycol éter, o alcoholes, por ejemplo metanol, etanol, propanol, isopropanol, butanol, isobutanol, tert-butanol, o hidrocarburos preferiblemente benceno, tolueno, xileno, hexano, ciclohexano, éter de petróleo o hidrocarburos halogenados, por ejemplo diclorometano, triclorometano, tetraclorometano, dicloroetileno, tricloroetileno, clorobenceno o/y otros disolventes, preferiblemente acetato de etilo, trietilamina, piridina, dimetilsulfóxido, dimetilformamida, hexametilfosforamida, acetonitrilo, acetona o nitrometano. También pueden utilizarse mezclas de los disolventes mencionados.

30

Las bases que pueden utilizarse para el proceso, de acuerdo con la invención, son en general bases orgánicas o inorgánicas, preferiblemente hidróxidos de metales alcalinos, por ejemplo hidróxido sódico o hidróxido potásico, o de otros metales como el hidróxido de bario o diferentes carbonatos, preferiblemente carbonato potásico, carbonato sódico, carbonato de calcio, o alcóxidos, por ejemplo metóxido sódico, metóxido potásico, etóxido sódico, etóxido

potásico o tert-butoxido potásico, o aminas orgánicas, preferiblemente trietilamina, diisopropiletilamina o heterociclos, por ejemplo 1,4-diazabicyclo[2.2.2]octano, 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, piridina, diamino piridina, dimetilaminopiridina, metilpiperidina o morfolina. También pueden utilizarse metales alcalinos como el sodio o sus hidruros por ejemplo hidruro sódico.

Las bases mencionadas anteriormente pueden ser utilizadas para el proceso como auxiliares cuando se considere apropiado. Otros auxiliares pueden ser agentes deshidratantes entre los que se incluyen las carbodiimidas, por ejemplo diisopropilcarbodiimida, dicitclohexilcarbodiimida, o N-(3-dimetilaminopropil)-N'-etilcarbodiimida clorhidrato, o compuestos carbonílicos, por ejemplo carbonildiimidazol o compuestos como isobutilcloroformiato o cloruro de metansulfonilo, entre otros. Estos reactivos se emplean en general en una cantidad comprendida entre 0.5 y 3 mol respecto a 1 mol de los correspondientes ácidos carboxílicos. En general, las bases se emplean en una cantidad comprendida entre 0.05 y 10 mol respecto a 1 mol de los compuestos de la invención.

Durante alguna de las secuencias sintéticas descritas o en la preparación de los sintones utilizados puede ser necesario y/o deseable proteger grupos sensibles o reactivos en alguna de las moléculas utilizadas. Esto puede llevarse a cabo mediante el uso de grupos protectores convencionales tales como los descritos en la bibliografía [Protective groups in Organic Chemistry, ed J. F.W. McOmie, Plenum Press, 1973; T.W. Greene & P.G.M. Wuts, Protective Groups in Organic Chemistry, John Wiley & Sons, 1991]. Los grupos protectores pueden ser eliminados en el conveniente estadio posterior por métodos conocidos en el arte de la técnica.

La invención proporciona composiciones farmacéuticas que comprenden, además de un excipiente farmacéuticamente aceptable, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables. La invención también se refiere al empleo de un compuesto de fórmula general (I) y sus sales fisiológicamente aceptables en la elaboración de un medicamento con actividad antagonista del receptor NPY5 útiles para la prevención o el tratamiento de varios trastornos del Sistema Nervioso Central, y en particular de la obesidad, la ansiedad,

la depresión, los trastornos cognitivos, la epilepsia, la diabetes, la artritis, el dolor y otros trastornos mediados por el receptor NPY-5 en mamíferos, incluido el hombre.

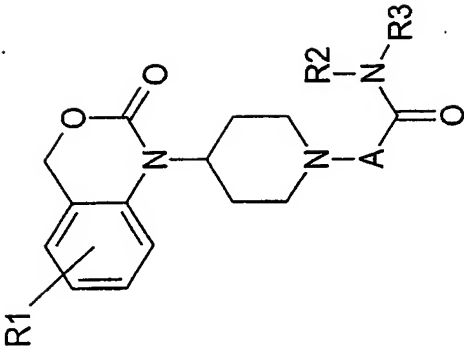
A continuación se indica la metodología para la preparación de nuevos compuestos de acuerdo con la invención. Se describen también la afinidad por el receptor así como fórmulas galénicas aplicables a los compuestos objeto de la invención. Los ejemplos que se indican a continuación, dados a simple título de ilustración, no deben de ningún modo limitar la extensión de la invención.

EJEMPLO 1. Preparación de 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato.

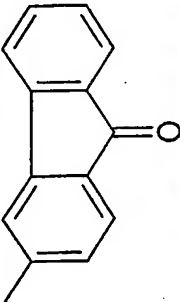
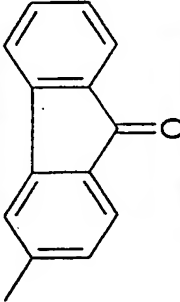
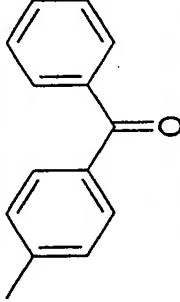
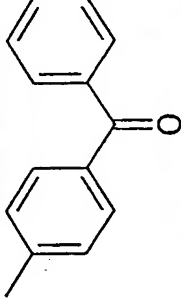
Una mezcla de 1-(4-piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazinona clorhidrato (2.68 g, 10 mmol), N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-2-cloroacetamida (2.99 g, 11 mmol) y K₂CO₃ (5.53 g, 40 mmol) en DMF (40 mL) se mantuvieron en agitación a temperatura ambiente durante una noche. A continuación se añadió H₂O (100 mL) y el precipitado formado se recogió por filtración. El sólido se disolvió en acetato de etilo caliente, se lavó con agua, se decantó, se secó evaporó a sequedad. El residuo disuelto en EtOH se llevó a pH=3 con una disolución 1M de cloruro de hidrógeno en EtOH y se filtró para dar el clorhidrato deseado en forma cristalina (3.73 g, 74%).

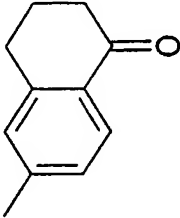
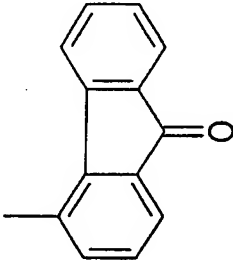
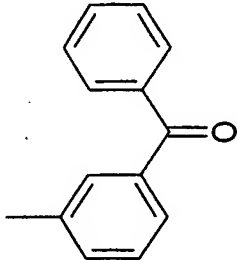
Otros disolventes de elección son acetonitrilo y dimetilsulfóxido entre otros disolventes polares.

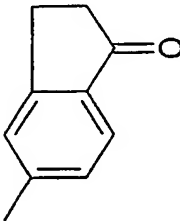
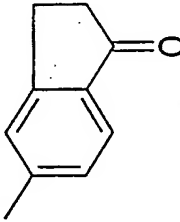
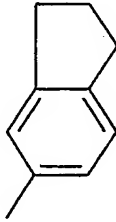
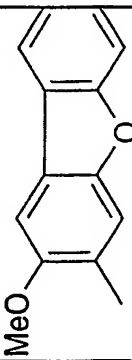
El punto de fusión y los datos espectroscópicos para la identificación de algunos de los compuestos de fórmula general (I) objeto de la presente invención, preparados con el método descrito para el ejemplo 1, se indican en la tabla siguiente

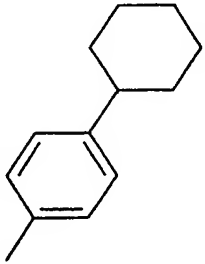
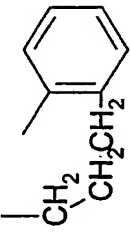
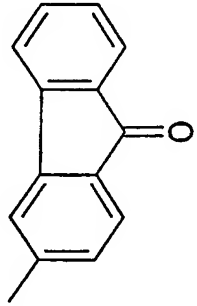
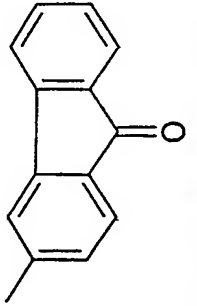


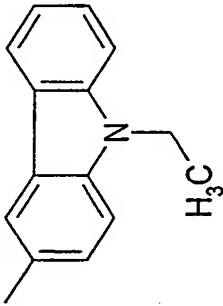
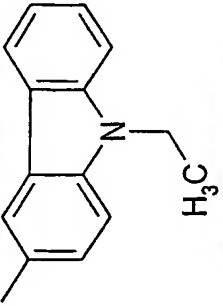
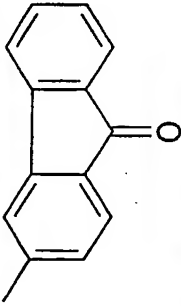
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|----------------|-----|---------|--|--|
| 1 | H | CH ₂ | H | | HCl | 276-280 | 3241, 1696, 1608, 1560, 1463, 1391, 1293, 1259, 1206, 739. | 2.00 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.21 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.34 (m, 4H), 7.59 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 7.76 (m, 3H), 8.00 (s, 1H), 10.26 (s, 1H), 11.36 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

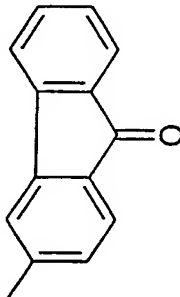
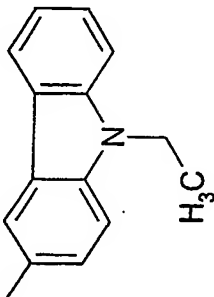
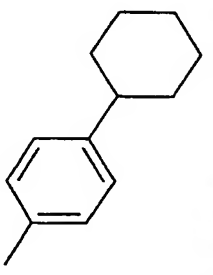
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 2 | H | CH ₂ | H |  | — | 192-194 | 1704, 1611, 1511, 1293, 1205, 768. | 1.74 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.87 (m, 1H), 5.12 (s, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.7 Hz, 2H), 7.37 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 7.59 (m, 4H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 10.22 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 3 | H | CH ₂ | H |  | HCl | >275 | 3433, 1705, 1609, 1557, 1467, 1451, 1297, 1253, 1111, 769 | 2.02 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 2.91 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.67 (d, J = 9.9 Hz, 2H), 4.26 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.64 (m, 5H), 8.06 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.46 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 4 | H | CH ₂ | H |  | — | 133-137 | 3630, 3449, 3249, 1682, 1600, 1516, 1498, 1316, 1282, 1045, 757, 697 | 1.73 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.36 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 2.61 (m, J = 11.7 Hz, 2H), 2.98 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.22 (s, 2H), 3.87 (m, J = 11.7 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.36 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.54 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.69 (m, 5H), 7.83 (s, 1H), 10.18 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 5 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 238-243 | 3457, 1685, 1599, 1542, 1401, 1280, 1034, 700 | 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.91 (m, J = 12.6 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.65 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.26 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.54 (m, 2H), 7.68 (m, 3H), 7.81 (m, 4H), 10.31 (s, 1H), 11.51 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

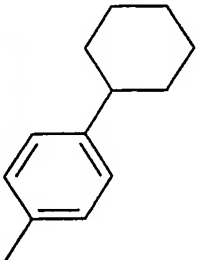
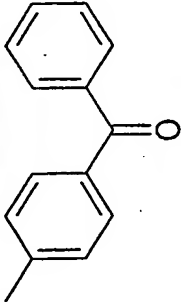
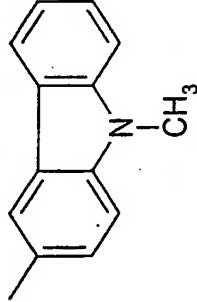
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|--|-----|---------|---|---|
| 6 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 260-264 | 3400, 1710, 1671, 1592, 1549, 1391, 1260, 1204, 1043, 770 | 1.98 (m, 4H), 2.52 (m, 2H), 2.91 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 3.64 (m, J = 10.4 Hz, 2H), 4.25 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 2H), 7.58 (m, 2H), 7.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 10.22 (s, 1H), 11.15 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 7 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 270-273 | 1710, 1698, 1608, 1541, 1466, 1390, 1292, 1263, 1201, 737 | 2.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.49 (m, 2H), 3.70 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 4.40 (s, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.42 (m, 4H), 7.61 (m, 4H), 7.82 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 10.29 (s, 1H), 10.96 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 8 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 214-218 | 3447, 1686, 1609, 1592, 1298, 1208, 1043, 721 | 2.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.89 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.33 (m, 2H), 3.64 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.34 (m, 3H), 7.54 (m, 4H), 7.71 (m, 3H), 7.86 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 10.17 (s, 1H), 10.99 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

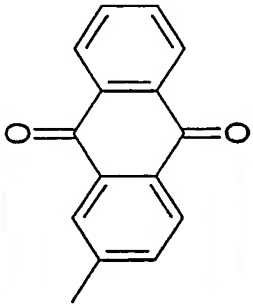
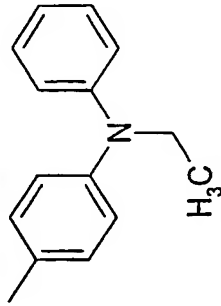
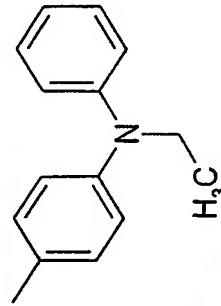
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 9 | H | CH ₂ | H |  | --- | 206-209 | 3327, 1720, 1696, 1592, 1514, 1285, 1206, 1045, 768, 753 | 1,73 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.36 (m, J = 11.0 Hz, 2H), 2.59 (m, 4H), 2.97 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.05 (m, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.86 (m, 1H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 7.36 (m, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 10.14 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 10 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 272-277 | 3463, 1709, 1595, 1555, 1390, 1284, 1256, 1204, 1042, 771 | 2.00 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.60 (m, 2H), 2.90 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.07 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.25 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 3.7 Hz, 2H), 7.63 (s, 2H), 7.94 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 11.48 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 11 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 230-231 | 2949, 1701, 1607, 1558, 1496, 1394, 1292, 1206, 1042, 771 | 1.99 (m, 4H), 2.83 (m, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.63 (d, J = 10.1 Hz, 2H), 4.17 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.37 (m, 3H), 7.54 (s, 1H), 10.24 (s, 1H), 10.95 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 12 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 182-187 | 3448, 1592, 1560, 1432, 1400, 1299, 1209, 1043, 770, 721 | 2.02 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.91 (m, J = 10.6 Hz, 2H), 3.45 (m, 2H), 3.68 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 4.29 (s, 2H), 4.42 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.10-8.40 (10 H), 10.18 (s, 1H), 11.18 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

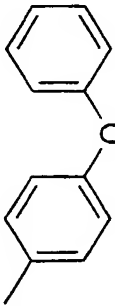
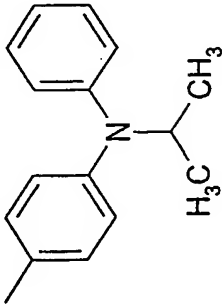
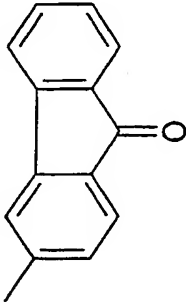
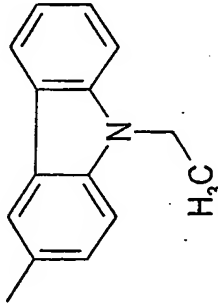
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|---------------------------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 13 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 256-260 | 3422, 1701, 1609, 1550, 1393, 1292, 1260, 1205, 1043 | 1.29 (m, 5H), 1.72 (m, 5H), 2.00 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.91 (m, J = 11.7 Hz, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.64 (m, 2H), 4.16 (s, 2H), 4.30 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.54 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 10.28 (s, 1H), 10.96 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 14 | H | CH ₂ | |  | HCl | 198-203 | 3427, 1677, 1497, 1390, 1297, 1205, 1039, 753 | 1.91 (m, 4H), 2.73 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 2.93 (m, J = 11.4 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.66 (m, 4H), 4.28 (m, 1H), 4.52 (m, 2H), 5.15 (s, 2H), 7.25 (m, 8H), 10.18 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 15 | H | CHC ₆ H ₅ | H |  | HCl | 247-249 | 3435, 1709, 1691, 1608, 1561, 1298, 766, 743 | 1.91 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 2.06 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 2.94 (m, 3H), 3.23 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 5.14 (s, 2H), 5.49 (s, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.28 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.59 (m, 8H), 7.80 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 10.73 (s, 1H), 12.16 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 16 | H | CHCH ₃ | H |  | HCl | 242-252 | --- | 1.62 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 2.05 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.35 (m, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.38 (m, 4H), 7.65 (m, 5H), 8.14 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 11.77 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

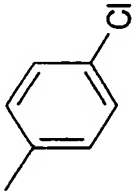
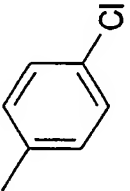
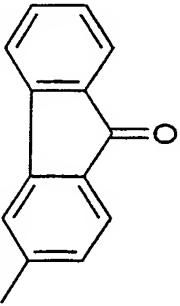
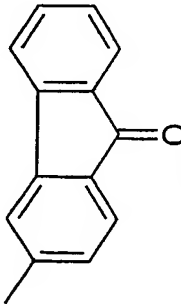
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 17 | H | CH ₂ | H |  | --- | 212-214 | 3298, 2975, 1713, 1684, 1531, 1492, 1208, 1040, 768, 747 | 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.77 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 2.39 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 3.04 (d, J = 11.6 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 3.04 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 3.90 (m, 1H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.13 (s, 2H), 7.10 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 7.29 (m, 2H), 7.41 (m, 2H), 7.58 (m, 3H), 8.07 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 9.76 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 18 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 246-250 | 3248, 2966, 1683, 1608, 1493, 1299, 1226, 1040, 771, 745 | 1.28 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.93 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.69 (d, J = 10.3 Hz, 2H), 4.28 (m, 3H), 4.41 (q, J = 6.8 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.15 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.41 (m, 3H), 7.62 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.15 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 19 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | --- | 237-239 | 1706, 1611, 1596, 1508, 1292, 1214 | 1.72 (d, J = 11.7 Hz, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.38 (m, 2H), 2.62 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.85 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.15 (s, 2H), 7.37 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.58 (m, 4H), 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.17 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

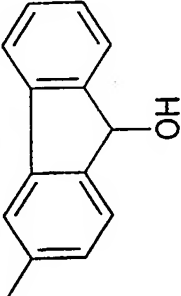
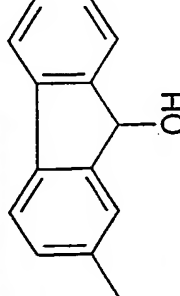
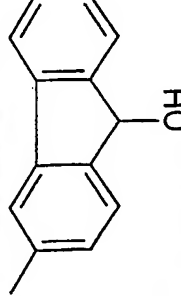
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|--|-----|---------|---|---|
| 20 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 250-252 | 3411, 1707, 1683, 1608, 1551, 1296, 1252, 1111 | 1.99 (d, J = 13.4 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.89 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 4.28 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.09 (m, 1H), 7.18 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.28 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.39 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.61 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 10.35 (s, 1H), 11.65 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 21 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 247-252 | 1683, 1492, 1460, 1299, 1225 | 1.29 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 11.9 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.91 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.68 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.22 (m, 3H), 4.42 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 7.30 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 22 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | --- | 155-157 | 2923, 2849, 1711, 1519, 1294, 1217, 1046 | 1.29 (m, 5H), 1.72 (m, 7H), 2.25 (m, 3H), 2.36 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.95 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.12 (s, 2H), 3.83 (m, 1H), 5.06 (s, 2H), 7.06 (s, 1H), 7.13 (m, 4H), 7.51 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 9.64 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

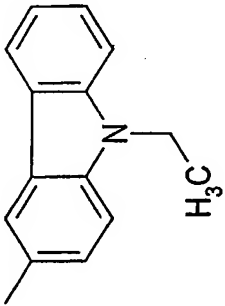
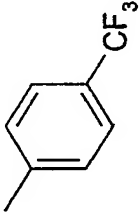
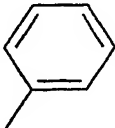
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 23 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 242-246 | 3428, 2925, 1711, 1691, 1507, 1293, 1218, 1039, 827, 767 | 1.27 (m, 5H), 1.71 (m, 5H), 1.95 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.43 (m, 1H), 2.89 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.57 (m, 2H), 4.17 (m, 2H), 4.26 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 7.09 (s, 1H), 7.17 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.18 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.32 (s, 1H), 11.11 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 24 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 240-244 | 3432, 2995, 1702, 1598, 1539, 1314, 1281, 1039, 700 | 1.99 (d, J = 11.3 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.90 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.65 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 5.11 (s, 2H), 7.10 (s, 1H), 7.18 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.55 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.66 (m, 3H), 7.77 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.86 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 10.35 (s, 1H), 11.61 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 25 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 191-193 | 3425, 3048, 1709, 1686, 1607, 1496, 1248, 1040, 771, 750 | 2.03 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.93 (m, J = 11.2 Hz, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.69 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 4.22 (s, 2H), 4.32 (m, 1H), 5.17 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.58 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 7.65 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.29 (s, 1H), 11.09 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

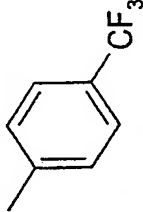
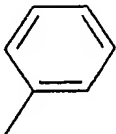
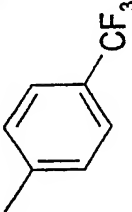
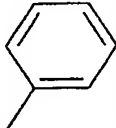
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 26 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 280-282 | 3466, 3078, 1679, 1591, 1551, 1332, 1293, 1201, 917, 725 | 2.03 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.92 (m, J = 11.4 Hz, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.69 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 4.29 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.14 (m, 1H), 7.14 (m, 1H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.92 (m, 2H), 8.08 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.21 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 10.30 (s, 1H), 11.65 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 27 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 254-257 | 3432, 2980, 1714, 1689, 1508, 1492, 1258, 1204, 770, 753 | 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.00 (d, J = 12.1 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 11.3 Hz, 2H), 3.37 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 3.71 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.01 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 7.30 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.23 (s, 1H), 10.92 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 28 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 226-230 | 2976, 1708, 1690, 1509, 1378, 1291, 1256, 1216, 1040, 766 | 1.09 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.98 (d, J = 13.0 Hz, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.88 (m, J = 11.3 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.70 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.15 (s, 2H), 4.26 (m, 1H), 5.10 (s, 2H), 6.84 (m, 3H), 7.00 (d, J = 9.0 Hz, 2H), 7.10 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 7.25 (m, 2H), 7.57 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.24 (s, 1H), 10.97 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

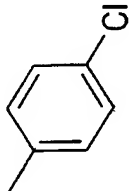
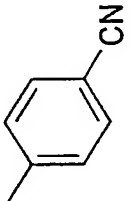
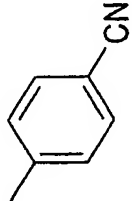
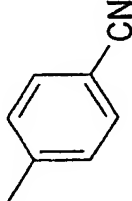
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|---------------------------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 29 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 242-248 | 3044, 1703, 1686, 1506, 1487, 1392, 1226, 1040, 751, 694 | 2.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 12.1 Hz, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.63 (m, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 6.96 (m, 2H), 7.03 (m, 2H), 7.12 (m, 2H), 7.35 (m, 5H), 7.67 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.26 (s, 1H), 11.13 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 30 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 171-173 | 3399, 2976, 1707, 1655, 1498, 1321, 1254, 1117, 753 | 1.02 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.92 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.86 (m, J = 10.6 Hz, 2H), 3.18 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.50 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.65 (s, 2H), 4.14 (m, 1H), 4.78 (hp, J = 6.6 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 6.90 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 7.12 (m, 6H), 7.30 (m, 6H), 8.61 (s, 1H), 9.85 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 31 | H | CH ₂ CH ₂ | H |  | HCl | 240-242 | --- | 2.03 (d, J = 12.5 Hz, 2H), 2.85 (m, J = 12.3 Hz, 2H), 3.04 (m, 2H), 3.24 (m, J = 12.1 Hz, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.60 (d, J = 11.4 Hz, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.13 (m, 1H), 7.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (m, 3H), 7.62 (m, 4H), 8.07 (s, 1H), 10.15 (s, 1H), 10.97 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 32 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 265-268 | 2970, 1712, 1691, 1492, 1376, 1294, 1201, 1043 | 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.01 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (m, 2H), 3.43 (m, 2H), 3.68 (m, 2H), 4.27 (m, 3H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.16 (s, 2H), 7.17 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.44 (m, 4H), 7.61 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 10.33 (s, 1H), 11.16 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

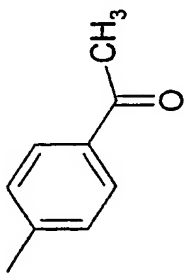
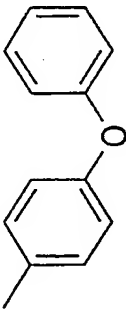
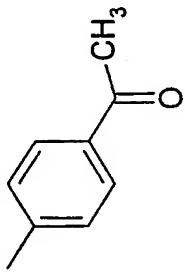
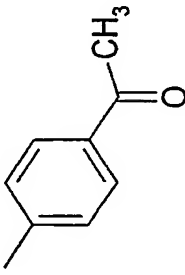
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 33 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 272-276 | 3454, 3057, 1701, 1610, 1552, 1492, 1394, 1292, 1254, 1024 | 1.99 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 2.90 (m, J = 11.5 Hz, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.63 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 4.20 (s, 2H), 4.28 (m, 1H), 5.15 (s, 2H), 7.12 (m, 1H), 7.29 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.40 (m, 4H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.28 (s, 1H), 11.35 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 34 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 279-282 | 3026, 1713, 1698, 1612, 1553, 1491, 1294, 1253, 1199, 1042, | 1.99 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.86 (m, 2H), 3.41 (m, 2H), 3.62 (d, J = 10.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 2H), 4.27 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.40 (m, 5H), 7.68 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 10.26 (s, 1H), 11.24 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 35 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 233-236 | 3410, 3014, 1701, 1609, 1561, 1450, 1371, 1285, 1237, 1109, 916, 768, 731 | 2.13 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.63 (d, J = 10.2 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.25 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.10 (m, 2H), 7.25 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.38 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 7.62 (m, 5H), 8.07 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.75 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 36 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 245-249 | 3421, 1701, 1609, 1560, 1371, 1298, 1201 | 2.01 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.66 (d, J = 11.8 Hz, 2H), 4.30 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 7.39 (m, 4H), 7.60 (m, 5H), 8.08 (s, 1H), 10.39 (s, 1H), 11.75 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

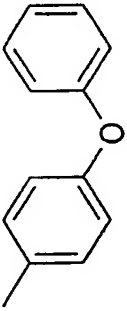
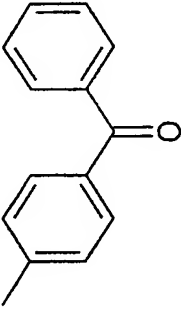
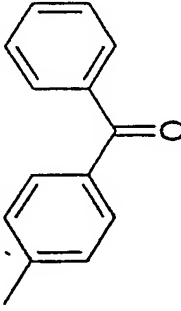
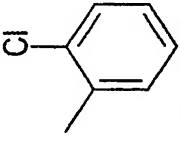
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|--|-----|-------------|--|--|
| 37 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 207-212 | 3435, 1679, 1390, 1263, 774 | 2.13 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.91 (m, J = 12.0 Hz, 2H), 3.36 (m, 2H), 3.63 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 3.83 (m, 1H), 4.18 (s, 2H), 5.09 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.86 (broad, 1H), 7.11 (m, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.55 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 10.19 (s, 1H), 11.22 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 38 | H | CH ₂ | H |  | HCl | >225 (dec.) | 3406, 3059, 1702, 1604, 1461, 1395, 1205, 1042, 769, 739 | 2.01 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.91 (m, 2H), 3.42 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 4.22 (s, 2H), 4.29 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.92 (broad, 1H), 7.12 (m, 1H), 7.32 (m, 5H), 7.55 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 10.27 (s, 1H), 11.17 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 39 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 219-222 | 3422, 3045, 1701, 1559, 1491, 1295, 1200, 1042 | 2.01 (d, J = 11.9 Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.39 (m, 2H), 3.66 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 4.27 (m, 3H), 5.16 (s, 2H), 5.45 (s, 1H), 5.86 (broad, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.54 (m, 3H), 7.64 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 10.28 (s, 1H), 11.17 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

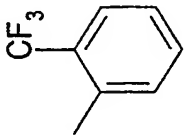
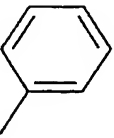
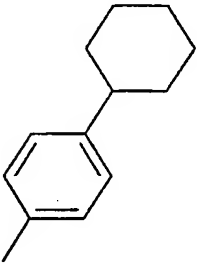
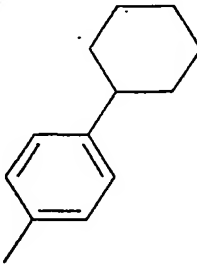
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 40 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 229-232 | 3449, 2976, 1710, 1685, 1490, 1384, 1326, 1225, 953, 745 | 1.28 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 2.13 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 2.40 (s, 3H), 2.92 (m, 2H), 3.40 (m, 2H), 3.64 (d, J = 11.0 Hz, 2H), 3.84 (m, 1H), 4.17 (s, 2H), 4.41 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 5.09 (s, 2H), 7.13 (m, 3H), 7.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.60 (m, 3H), 8.05 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 10.18 (s, 1H), 11.09 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 41 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 264-274 | 3449, 2990, 1703, 1610, 1556, 1327, 1119, 1065, 952, 844 | 2.1 (d, J = 12.7 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 2.9 (m, 2H), 3.4 (m, 2H), 3.6 (d, J = 12.0 Hz, 2H), 3.8 (t, J = 11.5 Hz, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.1 (s, 2H), 7.1 (m, 2H), 7.2 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.7 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.8 (s, 2H), 10.2 (s, 1H), 11.1 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |
| 42 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 232-239 | 3190, 1696, 1599, 1556, 951, 773, 726, 694 | 2.1 (d, J = 13.7 Hz, 2H), 2.4 (s, 3H), 3.0 (m, 2H), 3.2 (s, 2H), 3.6 (m, 2H), 3.8 (m, 1H), 4.1 (s, 2H), 5.0 (s, 2H), 7.1 (m, 3H), 7.2 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.3 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 7.6 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 10.1 (s, 1H), 10.6 (s, 1H). (DMSO-d ₆) |

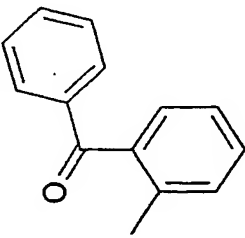
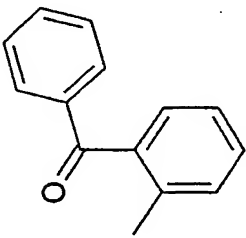
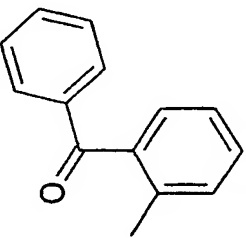
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 43 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 276-284 | 3407, 3055, 1708, 1610, 1555, 1324, 1112, 1065, 948, 845 | 2.0 (d, J=13.9 Hz, 2 H) 2.9 (q, J=12.0 Hz, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.2 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (d, J=12.2 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=3.7 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 44 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 265-277 | 3001, 2494, 1712, 1696, 1602, 1559, 1259, 1041, 966, 760 | 2.0 (d, J=13.9 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.2 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 45 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 284-285 | 2993, 2500, 1707, 1611, 1557, 1325, 1112, 1064, 949, 845 | 2.0 (d, J=12.9 Hz, 2 H) 2.9 (q, J=13.2 Hz, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.0 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.7 (m, 2 H) 7.8 (m, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 46 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 262-272 | 3405, 3068, 1707, 1609, 1557, 1259, 1043, 947, 761 | 2.0 (d, J=13.4 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (dd, J=7.3, 5.9 Hz, 2 H) 7.3 (m, 5 H) 7.6 (d, J=8.5 Hz, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

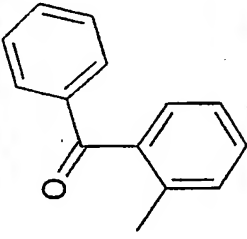
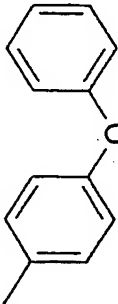
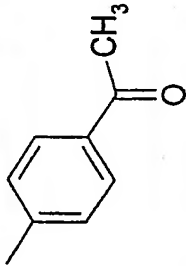
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 47 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 245-253 | 3277, 2991, 1726, 1681, 1597, 1541, 1492, 1280, 1255, 1201 | 2.1 (d, J=13.2 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=2.9 Hz, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 4.1 (s, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 7.6 (m, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.8 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 48 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 268-282 | 3401, 2992, 2217, 1708, 1600, 1538, 1391, 1042, 950, 842 | 2.0 (d, J=12.7 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.5 Hz, 2 H) 4.3 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (d, J=7.8 Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.8 (m, 4 H) 10.2 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 49 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 229-234 | 3448, 2978, 2223, 1707, 1600, 1541, 1035, 950, 839 | 2.1 (d, J=13.4 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=11.0 Hz, 1 H) 4.1 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (d, J=6.4 Hz, 1 H) 7.7 (m, 4 H) 10.2 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 50 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 274-278 | 3414, 2986, 2219, 1721, 1602, 1541, 1313, 1200, 1040, 842 | 2.0 (d, J=12.6 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.2 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.8 (s, 4 H) 10.2 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

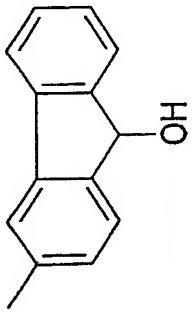
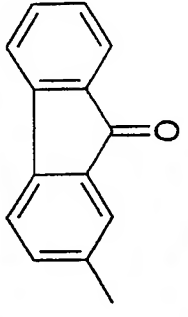
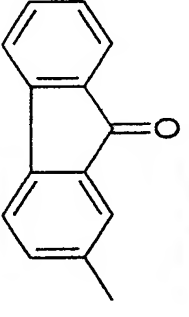
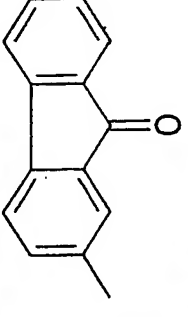
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 51 | H | CH ₂ | H |  | HCl | >280 | 3448, 3044, 1708, 1600, 1395, 1261, 1043, 948, 842, 771 | 2.0 (d, J=13.5 Hz, 2 H) 2.5 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.9 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.8 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 52 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 162-167 | 3414, 3039, 1710, 1691, 1506, 1487, 1228 | 2.1 (d, J=13.0 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.9 (q, J=11.9 Hz, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=11.3 Hz, 1 H) 4.0 (s, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 6.9 (m, 4 H) 7.0 (m, 3 H) 7.2 (d, J=7.0 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=8.4 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=8.9 Hz, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 53 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 244-286 | 3579, 3475, 2992, 1717, 1667, 1600, 1545, 1263, 1041, 948 | 2.0 (d, J=13.7 Hz, 2 H) 2.5 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.7 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 8.0 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 54 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | >280 | 3422, 2967, 1701, 1676, 1590, 1407, 1256, 950, 835, 773 | 2.1 (d, J=14.5 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.5 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (t, J=13.5 Hz, 2 H) 3.6 (d, J=12.3 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=11.4 Hz, 1 H) 4.1 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.9 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

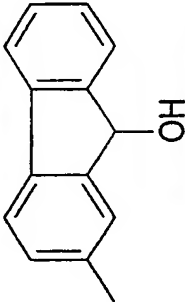
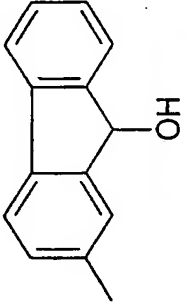
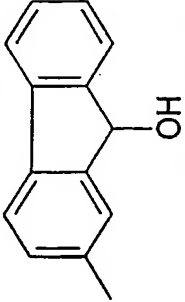
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 55 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 262-267 | 2990, 1714, 1560, 1488, 1231, 1039, 950, 871, 751 | 2.0 (d, J=13.2 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.0 (m, 4 H) 7.1 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 5 H) 7.6 (d, J=9.0 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 56 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 217 | 3432, 2894, 1701, 1649, 1597, 1541, 1281, 1033, 925, 857 | 2.1 (d, J=13.4 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.4 Hz, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 4.1 (s, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.6 (dd, J=6.9, 2.1 Hz, 1 H) 7.7 (dd, J=8.2, 1.3 Hz, 2 H) 7.8 (s, 4 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 57 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 256-259 | 3449, 3051, 1708, 1599, 1541, 1315, 1203, 1041, 949, 702 | 2.0 (d, J=13.2 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=9.9 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.2 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (t, J=7.3 Hz, 2 H) 7.6 (t, J=7.9 Hz, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 7.7 (m, 4 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 58 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 146-148 | 3177, 3045, 1701, 1595, 1492, 1215, 1046, 966, 808 | 1.9 (d, J=13.7 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (m, J=12.4, 4.0 Hz, 2 H) 3.1 (m, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 2 H) 7.1 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.3 (d, 8.8 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |

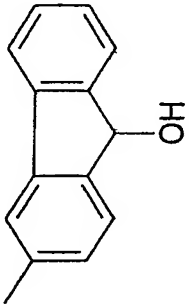
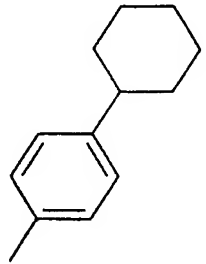
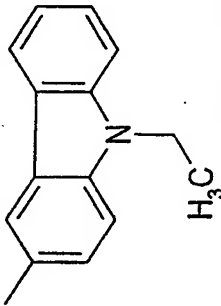
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 59 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 169-173 | 3302, 3068, 1730, 1706, 1609, 1508, 1329, 1114, 1067, 846 | 1.9 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (qd, J=12.6, 4.1 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.5 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (t, J=12.0 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 2 H) 7.1 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.8 (d, J=9.0 Hz, 2 H) 9.4 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 60 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 154-157 | 3550, 2799, 1697, 1601, 1522, 1443, 1213, 1047, 817, 764 | 1.9 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (t, J=11.2 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.4, 3.6 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (t, J=12.0, 3.7 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.0 (s, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (d, J=7.6 Hz, 2 H) 9.2 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 61 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 249-253 | 3449, 2922, 2849, 1695, 1611, 1550, 1257, 1037, 952, 832 | 1.3 (m, 4 H) 1.7 (m, 6 H) 2.1 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (s, 1 H) 2.9 (m, 2 H) 3.2 (t, J=11.6 Hz, 2 H) 3.6 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=10.6 Hz, 1 H) 4.0 (s, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.1 (m, 3 H) 7.4 (d, J=8.4 Hz, 2 H) 10.0 (br, 1 H) 10.4 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 62 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 249-256 | 2929, 1692, 1607, 1547, 1293, 1201, 1043, 830 | 1.3 (m, 4 H) 1.7 (m, 6 H) 2.0 (d, J=15.7 Hz, 2 H) 2.4 (m, 1 H) 2.9 (q, J=12.5 Hz, 2 H) 3.3 (t, J=11.9 Hz, 2 H) 3.6 (d, J=10.3 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.2 (t, J=12.1 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 10.1 (br, 1 H) 10.5 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

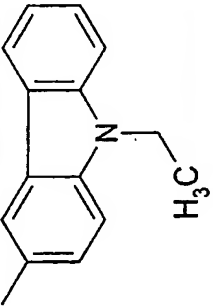
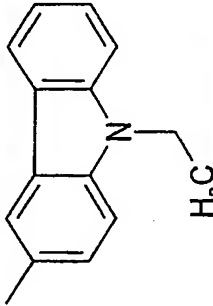
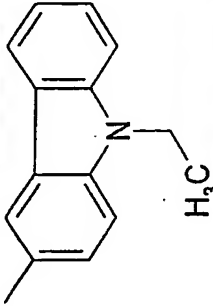
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 63 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 211-216 | 3260, 3058, 1681, 1610, 1296, 1036, 954, 772 | 1.9 (d, J=13.7 Hz, 2 H) 2.8 (m, 2 H) 3.1 (m, 2 H) 3.3 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (t, J=10.3 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.4 (m, 8 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (d, J=7.1 Hz, 2 H) 10.1 (br, 1 H) 10.8 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 64 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 168-176 | 3413, 2961, 1686, 1606, 1282, 1033, 951, 775 | 2.0 (d, J=13.4 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.8 (m, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 3.3 (d, J=10.8 Hz, 2 H) 3.7 (t, J=12.2 Hz, 1 H) 3.8 (s, 2 H) 5.0 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.2 (d, J=7.7 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=7.5 Hz, 1 H) 7.4 (m, 4 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (d, J=7.7 Hz, 2 H) 10.0 (s, 1 H) 10.7 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 65 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 167-178 | 3259, 1686, 1491, 1299, 1205, 1041, 956, 770 | 1.9 (d, J=12.8 Hz, 2 H) 2.7 (m, 2 H) 3.1 (m, 2 H) 3.3 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 3.9 (s, 2 H) 4.2 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.4 (m, 5 H) 7.5 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 10.0 (s, 1 H) 10.8 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

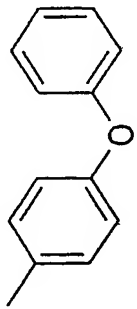
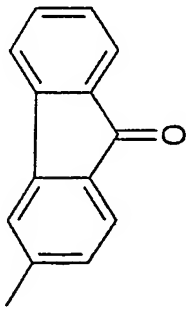
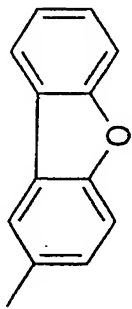
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|--|
| 66 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 167-170 | 3448, 2938, 1702, 1634, 1509, 1445, 1156, 1045 | 1.8 (d, J=9.3 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.5 (m, 2 H) 2.9 (qd, J=12.6, 3.5 Hz, 2 H) 3.0 (d, J=11.2 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 4.3 (tt, J=12.8, 4.6 Hz, 1 H) 5.0 (s, 2 H) 7.0 (m, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.6 (m, 4 H) 7.8 (m, 2 H) 8.7 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 11.9 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 67 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 234-237 | 3148, 2970, 2449, 1691, 1541, 1507, 1233, 1038 | 2.0 (d, J=14.1 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.2 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.0 (m, 6 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.6 (d, J=9.0 Hz, 2 H) 10.1 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 68 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 273-277 | 2927, 1705, 1666, 1594, 1595, 1508, 1267, 1117, 946, 839 | 2.0 (d, J=13.2 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.5 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.6 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 4.2 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (s, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.7 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 7.9 (d, J=8.8 Hz, 2 H) 10.2 (br, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

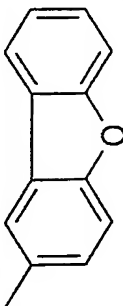
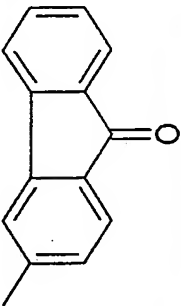
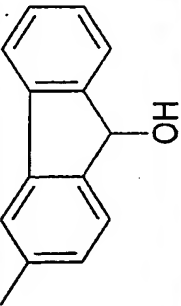
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (solvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|---|-----|------------|---|---|
| 69 | H | CH ₂ | H |  | HCl | 270-273 | 3328, 3071, 2547, 1715, 1691, 1606, 1259, 1045, 775 | 2.0 (d, J=11.5 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (d, J=12.3 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 5.4 (s, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.5 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 7.6 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=1.6 Hz, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 10.7 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 70 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | >300 (dec) | 2999, 1707, 1603, 1561, 1490, 1463, 1298, 1200 | 2.0 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.8 (m, 2 H) 3.1 (m, 2 H) 3.5 (d, 2 H) 4.3 (m, 3 H) 5.2 (s, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (m, 3 H) 8.0 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 71 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 281-285 | 2985, 1701, 1604, 1561, 1466, 1300, 1262 | 2.0 (d, J=11.7 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.6 (d, 2 H) 4.2 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (s, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (m, 3 H) 8.0 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 72 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | >300 (dec) | 3448, 1686, 1603, 1561, 1463, 1304, 1276 | 2.0 (d, J=11.9 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (m, 3 H) 8.0 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.4 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

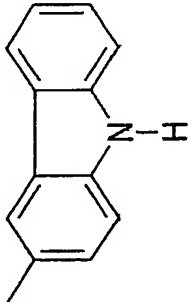
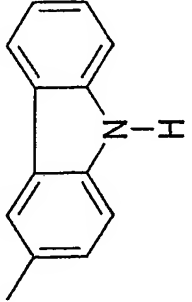
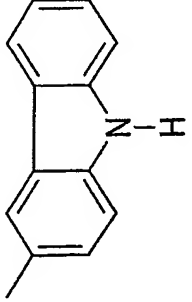
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN ⁺ (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|--|-----|---------|--|--|
| 73 | 6-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 286-289 | 3423, 3000, 1707, 1603, 1560, 1491, 1460, 1201, 1041 | 2.0 (d, J=12.3 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.2 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 5.4 (s, 1 H) 7.2 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=7.4 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (m, 2 H) 7.7 (t, J=8.8 Hz, 2 H) 7.9 (s, 1 H) 10.2 (s, 1 H) 10.7 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 74 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 196-199 | 3392, 3045, 1695, 1560, 1458, 1295, 1217, 1040 | 2.0 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.4 Hz, 2 H) 4.3 (m, 3 H) 5.1 (s, 2 H) 5.5 (s, 1 H) 5.9 (br, 1 H) 7.1 (s, 1 H) 7.2 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 2 H) 7.3 (t, J=7.0 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=7.9 Hz, 1 H) 7.7 (m, 2 H) 8.0 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.2 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 75 | 8-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 283-285 | 3260, 1688, 1618, 1563, 1467, 1384, 1309, 1280 | 2.1 (d, J=13.5 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.0 Hz, 2 H) 3.8 (t, J=11.7 Hz, 1 H) 4.1 (s, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 5.4 (s, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (td, J=7.4, 1.2 Hz, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.5 (d, J=6.8 Hz, 2 H) 7.7 (m, 2 H) 7.9 (d, J=1.5 Hz, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 10.7 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

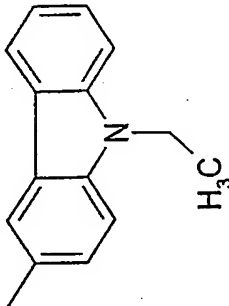
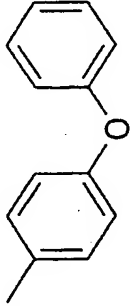
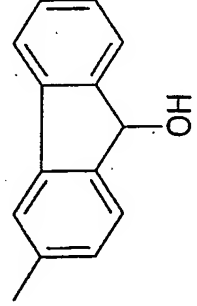
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|-------------------|-----------------|----------------|--|-----|---------|--|--|
| 76 | 6-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 238-241 | 3399, 1693, 1618, 1559, 1295, 1217, 1041 | 2.0 (d, J=13.2 Hz, 2 H) 2.2 (s, 3 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.0 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.2 (m, 1 H) 5.0 (s, 2 H) 5.4 (s, 1 H) 7.0 (s, 1 H) 7.1 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.4 (d, J=8.2 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.6 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 10.7 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 77 | 7-F | CH ₂ | H |  | HCl | 273 | 2922, 1719, 1691, 1609, 1512, 1387, 1200, 1042, 830 | 1.2 (m, 1 H) 1.4 (m, 4 H) 1.7 (d, J=11.1 Hz, 1 H) 1.8 (m, 4 H) 2.0 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.5 (m, 1 H) 2.9 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.2 (s, 2 H) 7.0 (t, J=8.3 Hz, 1 H) 7.2 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 78 | 5-F | CH ₂ | H |  | HCl | 266 | 1717, 1693, 1625, 1479, 1306, 1242, 1207, 1067, 781, 749 | 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.1 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=10.1 Hz, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.4 (m, 1 H) 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 7.1 (t, J=8.6 Hz, 1 H) 7.2 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.5 (m, 2 H) 7.6 (m, 3 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H). (DMSO-d6) |

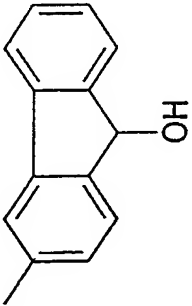
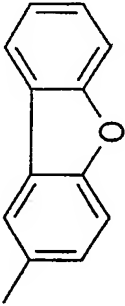
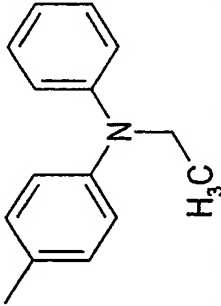
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 79 | 6-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 258 | 2944, 1673, 1503, 1491, 1283, 1229, 1036, 809, 739 | 1.3 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.0 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 4.4 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 2 H) 7.2 (t, J=7.7 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H), (DMSO-d6) |
| 80 | 7-CH ₃ | CH ₂ | H |  | HCl | 263 | 2973, 1712, 1491, 1385, 1299, 1227, 1037, 806, 737 | 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 2.0 (d, J=12.6 Hz, 2 H) 2.4 (s, 3 H) 3.0 (d, J=14.1 Hz, 2 H) 3.5 (m, 2 H) 3.7 (m, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 4.4 (q, J=6.9 Hz, 2 H) 5.1 (s, 2 H) 7.0 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.2 (m, 3 H) 7.5 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.1 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 10.3 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H), (DMSO-d6) |
| 81 | 5-Cl | CH ₂ | H |  | HCl | 234 | 1692, 1589, 1462, 1301, 1229, 1047, 783 | 1.3 (t, J=6.8 Hz, 3 H) 2.1 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 4.4 (q, J=6.6 Hz, 2 H) 5.3 (s, 2 H) 7.2 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 7.5 (m, 3 H) 7.6 (m, 3 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.5 (s, 1 H) 10.2 (s, 1 H) 10.9 (s, 1 H), (DMSO-d6) |

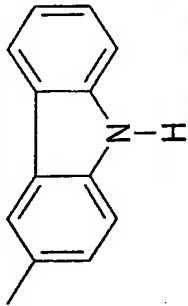
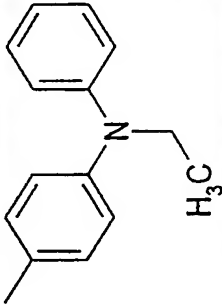
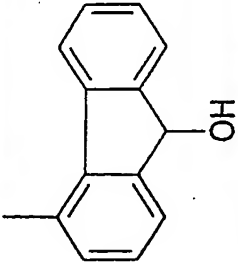
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 82 | 5-F | CH ₂ | H |  | HCl | 237 | 2989, 1719, 1624, 1507, 1488, 1229, 1071, 779 | 2.0 (d, J=12.6 Hz, 2 H) 2.9 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.6 (m, 2 H) 4.2 (s, 2 H) 4.3 (t, J=11.6 Hz, 1 H) 5.3 (s, 2 H) 7.0 (d, J=8.1 Hz, 2 H) 7.0 (m, 3 H) 7.1 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.4 (t, J=8.1 Hz, 2 H) 7.5 (m, 1 H) 7.7 (d, J=9.1 Hz, 2 H) 10.3 (s, 1 H) 11.1 (s, 1 H). (DMSO-d6) |
| 83 | 6-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 223 | 3293, 1701, 1507, 1465, 1294, 1218, 1040 | 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=11.6 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 5.1 (s, 2 H) 6.7 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.3 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (s, 1 H) 9.5 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 84 | 8-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 88 | 1718, 1483, 1286, 1223, 1191, 1079, 1037 | 2.0 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=10.9 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.3, 4.0 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 5.0 (s, 2 H) 6.8 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (t, J=7.6 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.4 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |

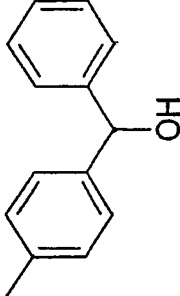
| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|----------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 85 | 7-Cl | CH ₂ | H |  | - | 237 | 3270, 1719, 1676, 1604, 1508, 1483, 1195, 1048, 749 | 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=11.1 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.5, 4.0 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 7.1 (s, 1 H) 7.1 (s, 2 H) 7.3 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 86 | 6-F | CH ₂ | H |  | - | 237 | 3270, 1706, 1509, 1271, 1206, 1109, 1042, 764 | 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=11.6 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (t, J=11.9 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (d, J=6.6 Hz, 1 H) 7.0 (m, 1 H) 7.1 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.4 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.6 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 8.0 (s, 1 H) 9.4 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 87 | 7-F | CH ₂ | H |  | - | 136 | 3399, 1719, 1618, 1509, 1199, 1042, 769 | 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=11.9 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.1 (m, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (qd, J=12.1, 3.8 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.8 (m, 2 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (t, J=6.8 Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |

| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 88 | 5-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 213 | 3247, 1701, 1476, 1245, 1204, 1033, 730 | 1.9 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (t, J=11.4 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.3, 4.0 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (ddd, J=11.9, 8.1, 3.8 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (t, J=7.8 Hz, 2 H) 7.2 (m, 2 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H), (CDCl ₃ -d) |
| 89 | 5-F | CH ₂ | H |  | - | 195 | 3278, 1718, 1654, 1624, 1479, 1242, 1204, 1067, 772 | 1.9 (d, J=13.6 Hz, 2 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (qd, J=12.3, 3.5 Hz, 2 H) 3.2 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.9 (m, 1 H) 5.2 (s, 2 H) 6.9 (d, J=9.1 Hz, 2 H) 7.2 (ddd, J=8.0, 5.2, 3.0 Hz, 1 H) 7.3 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (dd, J=8.8, 2.3 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.4 (s, 1 H) 9.2 (s, 1 H), (CDCl ₃ -d) |
| 90 | 6-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 135 | 3293, 1701, 1502, 1289, 1215, 1042, 802, 746, 726 | 1.9 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=11.1 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.5, 3.5 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (s, 3 H) 3.8 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.7 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.0 (d, J=9.1 Hz, 1 H) 7.2 (ddd, J=7.8, 5.6, 2.3 Hz, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H), (CDCl ₃ -d) |

| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 91 | 5-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 100 | 2920, 1719, 1676, 1604, 1478, 1257, 1086, 772, 749 | 1.4 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.4 (t, J=11.4 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.2 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.9 (m, 4 H) 4.4 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.7 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 6.7 (d, 8.1 Hz, 1 H) 7.2 (t, J=7.3 Hz, 1 H) 7.3 (t, J=8.3 Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 92 | 5-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 73 | 2943, 1719, 1605, 1509, 1478, 1257, 1082, 772 | 1.9 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.1 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 3.2 (m, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 3.9 (m, 3 H) 5.2 (m, 2 H) 6.7 (m, 2 H) 7.0 (m, 4 H) 7.1 (m, 1 H) 7.3 (m, 3 H) 7.6 (m, 2 H) 9.1 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 93 | 7-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 136 | 3406, 2935, 1686, 1500, 1459, 1289, 1215, 1043 | 1.9 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 2.4 (m, 2 H) 2.9 (qd, J=12.4, 3.8 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (m, 4 H) 5.1 (s, 2 H) 5.3 (s, 1 H) 6.7 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 6.9 (m, 1 H) 7.0 (d, J=8.6 Hz, 1 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 3 H) 7.5 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.3 (s, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.2 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |

| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|--|---|
| 94 | 8-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 143 | 3422, 1701, 1522, 1491, 1286, 1225, 1036, 768, 737 | 2.0 (d, J=9.6 Hz, 2 H) 2.3 (t, J=11.9 Hz, 2 H) 2.8 (m, 2 H) 3.1 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 3.1 (s, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 3.9 (s, 3 H) 5.0 (s, 2 H) 5.6 (s, 1 H) 6.8 (d, J=7.1 Hz, 1 H) 6.9 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.1 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.4 (m, 2 H) 7.5 (dd, J=8.1, 2.0 Hz, 1 H) 7.6 (m, 2 H) 7.7 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.0 (s, 1 H) 9.3 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 95 | 5-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 204 | 3330, 1719, 1685, 1526, 1482, 1193, 1041, 773 | 1.9 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.3 (s, 3 H) 2.4 (m, 2 H) 3.0 (qd, J=12.5, 3.5 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (qd, J=12.1, 3.8 Hz, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 2 H) 7.3 (m, 1 H) 7.3 (t, J=7.1 Hz, 1 H) 7.5 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 7.6 (m, 3 H) 8.0 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 96 | 7-CH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 199 | 1718, 1686, 1520, 1492, 1383, 1309, 1247, 1210, 1044 | 1.2 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 1.9 (d, J=10.6 Hz, 2 H) 2.4 (m, 5 H) 2.9 (qd, J=12.5, 4.0 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.8 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 3.8 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 6.9 (m, 5 H) 7.0 (m, 3 H) 7.2 (m, 2 H) 7.5 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 9.1 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |

| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|----|--------------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|--|
| 97 | 8-Cl | CH ₂ | H |  | - | 180 | 3289, 1735, 1663, 1527, 1494, 1460, 1225, 1183, 1041 | 2.1 (s, 2 H) 2.4 (t, J=10.9 Hz, 2 H) 2.9 (qd, J=12.4, 3.8 Hz, 2 H) 3.1 (d, J=11.6 Hz, 2 H) 3.2 (s, 2 H) 3.9 (tq, J=11.7, 3.8 Hz, 1 H) 5.0 (s, 2 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (m, 1 H) 7.4 (m, 4 H) 7.6 (dd, J=8.6, 2.0 Hz, 1 H) 8.1 (s, 1 H) 8.1 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 8.4 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 9.3 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 98 | 8-OCH ₃ | CH ₂ | H |  | - | 216 | 3422, 2980, 1701, 1510, 1492, 1388, 1287, 1252, 1088, 1029 | 1.2 (t, J=7.1 Hz, 3 H) 2.2 (d, J=12.1 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.3 (m, 2 H) 3.7 (d, J=11.1 Hz, 2 H) 3.8 (q, J=7.1 Hz, 2 H) 4.0 (s, 3 H) 4.1 (m, 1 H) 4.2 (s, 2 H) 5.2 (s, 2 H) 6.9 (m, 4 H) 7.1 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 2 H) 7.6 (d, J=8.6 Hz, 2 H) 10.2 (s, 1 H) 11.0 (s, 1 H). (CDCl ₃ -d) |
| 99 | H | CH ₂ | H |  | - | 209-210 | 3356, 1715, 1686, 1608, 1498, 1467, 1389, 1291, 1204, 1043, 738 | 2.0 (d, J=9.7 Hz, 2 H) 2.5 (t, J=12.3 Hz, 2 H) 3.0 (m, 2 H) 3.2 (d, J=11.0 Hz, 2 H) 3.3 (s, 2 H) 3.9 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 5.6 (d, J=9.7 Hz, 1 H) 7.1 (m, 2 H) 7.2 (d, J=8.1 Hz, 1 H) 7.4 (m, 4 H) 7.7 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 7.8 (t, J=7.8 Hz, 1 H) 8.0 (d, J=7.3 Hz, 1 H) 8.3 (d, J=8.4 Hz, 1 H) 9.7 (s, 1 H) |

| Ex | R ₁ | A | R ₂ | R ₃ | Sal | Pf (°C) | IR cm ⁻¹ | ¹ H-RMN (300 MHz), δ (disolvente) |
|-----|----------------|-----------------|----------------|---|-----|---------|---|---|
| 100 | H | CH ₂ | H |  | - | 240-249 | 3292, 3041 2638, 1700, 1397, 1204, 1041, 745 | 2.0 (d, J=13.4 Hz, 2 H) 2.9 (m, 2 H) 3.4 (m, 2 H) 3.6 (d, J=11.2 Hz, 2 H) 4.1 (s, 2 H) 4.3 (m, 1 H) 5.1 (s, 2 H) 5.7 (s, 1 H) 7.1 (m, 1 H) 7.2 (m, 2 H) 7.3 (m, 4 H) 7.3 (m, 4 H) 7.5 (m, 1 H) 7.6 (m, 1 H) 10.1 (s, 1 H) 10.6 (s, 1 H) |

Los compuestos preparados según el ejemplo 1, que responden a la fórmula general I, son:

- [1] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida
- [2] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
- [3] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato
- [4] 1-{1-[N-(4-benzoilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:
N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida
- [5] 1-{1-[N-(4-benzoilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [6] 1-{1-[N-(1-oxo-1,2,3,4-tetrahydronaphthalen-6-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida clorhidrato
- [7] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-acetamida clorhidrato
- [8] 1-{1-[N-(3-benzoilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

N-(3-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato

[9] 1-{1-[N-(1-oxoindan-5-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:

5 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida

[10] 1-{1-[N-(1-oxoindan-5-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

10 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida clorhidrato

[11] 1-{1-[N-(5-indanil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

N-Indan-5-il-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato

15 [12] 1-{1-[N-(2-metoxidibenzofuran-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

N-(2-Metoxi-dibenzofuran-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato

20 [13] 1-{1-[N-(4-ciclohexilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato

[14] 1-{1-[(1-quinolinil)carbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

1-{1-[2-(3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-oxo-etil]piperidin-4-il}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona clorhidrato

25 [15] 1-{1-[1-fenil-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:

30 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-2-fenil-acetamida clorhidrato

- [16] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilet-1-il]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-propionamida clorhidrato
- 5 [17] 1-{1-[N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:
N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida
- 10 [18] 1-{1-[N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- 15 [19] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida
- 20 [20] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato
- 25 [21] 1-{1-[N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- 30 [22] 1-{1-[N-(4-ciclohexilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, alternativamente nomencado como:
N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida

- [23] 1-{1-[N-(4-ciclohexilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [24] 1-{1-[N-(4-benzoilfenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]- acetamida clorhidrato
- [25] 1-{1-[N-(9-metil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Metil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [26] 1-{1-[N-(2-anthraquinoil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9,10-Dioxo-9,10-dihidro-antracen-2-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [27] 1-{1-[N-(4-(N-etil-N-fenilamino)fenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [28] 1-{1-[N-(4-(N-etil-N-fenilamino)fenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[4-metil-fenil-amino)-fenil]-acetamida clorhidrato
- [29] 1-{1-[N-(4-feniloxifenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[4-fenoxi-fenil]-acetamida clorhidrato

- [30] 1-{1-[N-(4-(N-isopropil-N-fenilamino)fenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-[4-(Isopropil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [31] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarboniletil]-4-(piperidinil))-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
3-[4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-propionamida clorhidrato
- [32] 1-{1-[N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida clorhidrato
- [33] 1-{1-[N-(4-clorofenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [34] 1-{1-[N-(4-clorofenil)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-fenil)-acetamida clorhidrato
- [35] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-8-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato
- [36] 1-{1-[N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil))-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato

- [37] 1-{1-[N-(1-hidroxi-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-8-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [38] 1-{1-[N-(1-hidroxi-9H-fluoren-2-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [39] 1-{1-[N-(1-hidroxi-9H-fluoren-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato
- [40] 1-{1-[N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)aminocarbonilmetil]-4-(piperidinil)}-8-metil-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato, alternativamente nomencado como:
N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato
- [41] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [42] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- [43] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [44] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- [45] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [46] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- [47] N-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,

- [48] N-(4-Ciano-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [49] N-(4-Ciano-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 5 [50] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-ciano-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [51] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [52] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenossi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- 10 [53] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [54] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 15 [55] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenossi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [56] N-(4-Benzoil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [57] N-(4-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 20 [58] N-(2-Cloro-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [59] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida,
- 25 [60] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,
- [61] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [62] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-ciclohexil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- 30 [63] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [64] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,

- [65] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [66] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 5 [67] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [68] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [69] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 10 [70] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [71] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- 15 [72] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [73] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [74] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 20 [75] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [76] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 25 [77] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(7-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [78] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(5-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [79] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 30 [80] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [81] 2-[4-(5-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida clorhidrato,

- [82] 2-[4-(5-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [83] 2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- 5 [84] N-Dibenzofuran-2-il-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [85] 2-[4-(7-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-dibenzofuran-2-il-acetamida,
- [86] 2-[4-(6-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluor en-3-il)- acetamida,
- 10 [87] 2-[4-(7-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- [88] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 15 [89] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(5-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [90] N-(9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [91] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(5-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-pipe ridin-1-il]-acetamida,
- 20 [92] 2-[4-(5-Metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida,
- [93] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-pipe ridin-1-il]-acetamida,
- 25 [94] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [95] N-Dibenzofuran-2-il-2-[4-(5-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]- acetamida,
- [96] N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 30 [97] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(8-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [98] N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,

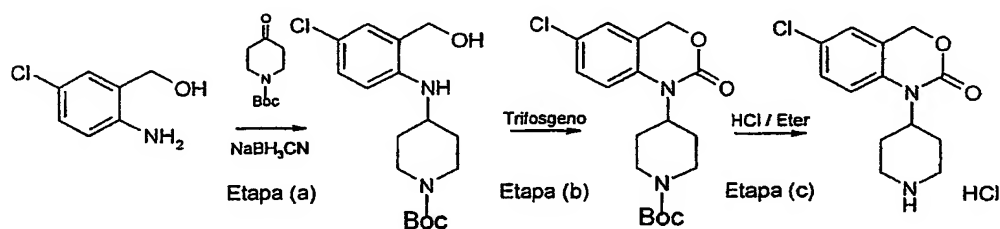
[99] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-4-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,

[100] N-[4-(Hidroxi-fenil-metil)-fenil-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,

5

Los intermedios de fórmulas generales (VI) y (VII) se preparan mediante métodos convencionales de química orgánica. A modo de ejemplo y sin que sirva de limitación para la presente invención se muestra a continuación la preparación de algunos de los intermedios de fórmula general (VII).

10



15

Etapa a) 1-(*tert*-Butiloxicarbonil)-4-[4-cloro-(2-hidroximetilfenilamino)] piperidina

20

Una disolución de 1-(*tert*-butiloxicarbonil)-4-piperidinona (20 g, 0.10 mol), alcohol 2-amino-5-clorobenzílico (17.34 g, 0.11 mol) y ácido acético (14 mL, 0.22 mol) en tolueno seco (500 mL) se calentó a la temperatura de reflujo, eliminando el agua mediante destilación del azeótropo con un Dean-Stark, durante 6 horas. A continuación, la mezcla se enfrió y se concentró al vacío hasta la mitad de volumen. A la disolución resultante se adicionó NaBH₃CN (20 g, 0.32 mol) y THF seco (300 mL). Seguidamente, se adiciono gota a gota durante una hora ácido acético (10 mL, 0.17 mol). La reacción se agitó a temperatura ambiente durante 24 horas. La mezcla se concentró al vacío y el residuo se disolvió en acetato de etilo (750 mL), se lavó con una disolución saturada de NaHCO₃ (4 x 250 mL) y con una disolución saturada de NaCl (250 mL), se secó y evaporó a sequedad. El residuo se purificó mediante cromatografía flash eluyendo con una mezcla de acetato de etilo: éter de petróleo (1:3). De esta forma se obtuvo el producto deseado como un aceite (32.7 g, 96%).

30

^1H RMN (CDCl_3): 1.32 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 1.41(s, 9H), 1.92 (d, $J = 11.2$ Hz, 2H), 2.92 (t, $J = 12.0$ Hz, 1H), 3.10 (s, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.88 (d, $J = 13.7$ Hz, 2H), 4.49 (s, 2H), 4.75 (s, 1H), 6.52 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H), 6.96 (s, 1H), 7.07 (d, $J = 8.6$ Hz, 1H).

5 **Etapa b) 1-(1-*tert*-Butiloxicarbonil-4-piperidinil)-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona**

A una disolución de 1-(*tert*-Butiloxicarbonil)-4-[(4-cloro-(2-hidroximetil)fenil-amino)]piperidina (27.0 g, 79 mmol) en THF seco (250 mL) enfriada a 0 °C, se adicionó *N,N*-diisopropiletilamina (DIEA) (43 mL, 0.25 mol) y trifosgeno (8.65 g, 29.2 mmol). La reacción se mantuvo en agitación a 0 °C durante 1 h y a temperatura ambiente durante 72 h. Se añadió éter etílico y la mezcla se enfrió a 0 °C durante 3 h y a continuación se filtró el clorhidrato de la DIEA. La disolución filtrada se evaporó a sequedad y el residuo se disolvió en acetato de etilo (750 mL), se lavó con una disolución al 5% de ácido cítrico (2 x 500 mL), agua (250 mL) y disolución saturada de NaHCO_3 (2 x 500 mL). La disolución de acetato de etilo se secó (MgSO_4), filtró y evaporó a presión reducida. El residuo se llevó a ebullición con éter etílico hasta que todo el sólido se disolvió y se enfrió durante una noche para proporcionar el compuesto deseado en forma cristalina (28.9 g, 67%).

Punto de fusión: 177-179 °C

20 ^1H RMN (CDCl_3): 1.46 (s, 9H), 1.79 (d, $J = 10.1$ Hz, 1H), 2.54 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 3.96 (m, 1H), 4.28 (m, 2H), 5.02 (s, 2H), 6.98 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 7.13 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 7.28 (dd, $J = 8.7$ Hz, $J = 2.4$ Hz, 1H).

25 **Etapa c) 6-Cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona clorhidrato**

Una disolución de 1-[(1-*tert*-Butiloxicarbonil)-4-piperidinil]-6-cloro-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona (24 g, 65 mmol) en acetato de etilo (500 mL) se enfrió a 0 °C. A continuación se adicionó una disolución 5 M de cloruro de hidrógeno en éter etílico (500 mL) y la mezcla resultante se mantuvo en agitación 4 h a 0 °C. El precipitado formado se recogió por filtración, se lavó con éter y se secó al vacío para dar el producto deseado como un sólido (16.95 g, 97%).

Punto de fusión: 254-257 °C

^1H RMN (CD_3OD): 2.13 (d, $J = 12.2$ Hz, 2H), 2.88 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.53 (d, $J = 12.8$ Hz, 2H), 4.24 (m, 1H), 5.16 (s, 2H), 7.31 (m, 2H), 7.41 (dd, $J = 8.8$ Hz, $J = 2.6$ Hz, 1H).

5 A partir de los ácidos antranílicos correspondientes, se prepara por reducción con hidruro de litio y aluminio u otros métodos convencionales, los derivados de benzilalcohol, punto de partida para la obtención de las diversas 3,1-benzoxazin-2-onas sustituidas, mediante un procedimiento análogo al descrito anteriormente. Las siguientes 3,1-benzoxazin-2-onas sustituidas de fórmula VII no
10 son conocidas en el estado de la técnica:

6-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
7-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
8-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
15 5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
8-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
20 5-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
5-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, y
8-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

25 La desprotección de los correspondientes 5-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, 8-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y 6-metoxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona mediante métodos convencionales tales como BBr_3 en un disolvente orgánico inerte conduce a los correspondientes derivados 5-hidroxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-
30 2H-3,1-benzoxazin-2-ona, 8-hidroxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona y 6-hidroxi-1-(piperidinil)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona. La benzoxazin-2-ona sin sustituir,

1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona, se preparó de acuerdo con el procedimiento descrito en la literatura (*J. Med. Chem.* **1995**, 38, 4634) y (*J. Med. Chem.* **1998**, 41, 2146).

5 Reducción de los antranílicos sustituidos:

La reducción de los ácidos antranílicos sustituidos se efectuó en condiciones estandar empleando LiAlH_4 como agente reductor, en THF anhidro y en atmósfera inerte. El proceso es muy eficiente y se obtienen en la mayoría de los casos los correspondientes 2-aminobenzilalcoholes con buenos rendimientos.

10 Datos experimentales:

En un matraz de tres bocas, equipado con agitación mecánica y atmósfera de nitrógeno se introdujeron 100 mL de THF anhidro y 116,6 mmoles de LiAlH_4 la suspensión se enfrió a 0 °C. Se adicionó sobre ésta una disolución de 58,3 mmoles del antranílico sustituido correspondiente en 150 mL de THF anhidro. La mezcla de reacción se calienta a t° ambiente y se agitó durante una hora. Se adicionó con precaución y enfriando exteriormente a 0° C, 4,7 mL de agua, 4,7 mL de NaOH 15%, y finalmente 14 mL de agua. La suspensión se filtró, se lavó el precipitado con acetato de etilo. La fase orgánica se lavó con agua, secó y evaporó. En la mayoría de los casos se puede emplear el crudo sin posterior purificación.

20

Ensayos Biológicos

Binding al Neuropeptido Y_5

El protocolo experimental sigue el método de M. Gobbi y col. [M. Gobbi, T. Mennini, A. Vezzani: Autoradiographic Reevaluation of the Binding Properties of [^{125}I][Leu³¹, Pro³⁴]Peptide YY and [^{125}I]Peptide YY₃₋₃₆ to Neuropeptide Y Receptor Subtypes in Rat Forebrain. *The Journal of Neurochemistry*, **1999**, 72, 1663-1670] con modificaciones. Ratas Wistar macho se sacrifican por decapitación, los cerebros son extraídos rápidamente y disecado el cortex. La homogeneización se lleva a cabo en frío en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl_2 2,2 mM, KH_2PO_4 1,2 mM, MgSO_4 1,2 mM, NaHCO_3 25 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4, mediante un homogeneizador Ultra-Turrax durante 15 segundos a 13.500 rpm. La relación entre el peso de tejido fresco y el volumen de tampón es de veinte veces. La membrana se centrifuga durante 10 min a 48.000 g. El sobrenadante es

descartado y el pellet se lava, resuspende y recentrifuga tres veces más. La resuspensión final de membrana se realiza en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 5,5 mM, BSA 0,1%, bacitracina 0,05%, pH 7,4, en una relación de 20 ml/g de tejido fresco. El radioligando empleado es [¹²⁵I]-PYY₃₋₃₆ a la concentración de 28 pM. Volumen de incubación: 500 µl. En el medio de incubación se adiciona una concentración 1 µM de BIBP 3226 con el fin de saturar el receptor Y₁. La incubación se lleva a cabo a 25°C durante 120 minutos y se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan en frío tres veces con dos mililitros del mismo tampón utilizado en la homogeneización. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 1 µM de pNPY (Neuropéptido Y de origen porcino). Los ensayos se realizan por triplicado.

Binding al Neuropeptido Y₂

El protocolo experimental sigue el método de Y. Dumont y col. [Y. Dumont, A. Fournier, S. St-Pierre, R. Quirion: Characterization of Neuropeptide Y Binding Sites in Rat Brain Preparations Using [¹²⁵I][Leu³¹, Pro³⁴]Peptide YY and [¹²⁵I]Peptide YY₃₋₃₆ as Selective Y₁ and Y₂ Radioligands. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1995, 272, 673-680] con ligeras modificaciones. Ratas Wistar macho se sacrifican por decapitación, los cerebros son extraídos rápidamente y disecado el hipocampo. La homogeneización se lleva a cabo en frío en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 5,5 mM, pH 7,4, mediante un homogeneizador Ultra-Turrax durante 15 segundos a 13.500 rpm. La relación entre el peso de tejido fresco y el volumen de tampón es de diez veces. La membrana se centrifuga durante 10 min a 48.000 g. El sobrenadante es descartado y el pellet se lava, resuspende y recentrifuga dos veces más. La resuspensión final de membrana se realiza en el tampón: NaCl 120 mM, KCl 4,7 mM, CaCl₂ 2,2 mM, KH₂PO₄ 1,2 mM, MgSO₄ 1,2 mM, NaHCO₃ 25 mM, glucosa 5,5 mM, BSA 0,1%, bacitracina 0,05%,

pH 7,4, en una relación de 90 ml/g de tejido fresco. El radioligando empleado es [¹²⁵I]-PYY₃₋₃₆ a la concentración de 28 pM. Volumen de incubación: 500 µl. La incubación se lleva a cabo a 25°C durante 150 minutos y se termina por la filtración rápida en un Harvester Brandel Cell a través de filtros de fibra de vidrio de la marca Schleicher & Schuell GF 3362 pretratados con una solución de polietilenimina al 0,5 %. Los filtros se lavan en frío tres veces con tres mililitros del mismo tampón utilizado en la homogeneización. Los filtros son transferidos a viales y se añade a cada vial 5 ml de cocktail de centelleo líquido Ecoscint H. Los viales se dejan equilibrar durante varias horas antes de proceder a su conteo en un contador de centelleo Wallac Winspectral 1414. El binding no específico se determina en presencia de 1 µM de pNPY (Neuropéptido Y de origen porcino). Los ensayos se realizan por triplicado.

| | Binding Neuropeptido Y ₅ | Binding Neuropeptido Y ₂ |
|----|---|--|
| | [¹²⁵ I]-PYY ₍₃₋₃₆₎ BIBP 3226 sat. Cortex de rata | [¹²⁵ I]-PYY ₍₃₋₃₆₎ Hipocampo de rata |
| 5 | Ejemplo | K _i (nM) |
| | | |
| | 3 | 6,4 |
| | 4 | 7,3 |
| 10 | 5 | 8,3 |
| | 6 | 18,4 |
| | 18 | 3,4 |
| | 20 | 0,87 |
| | | > 1000 |
| | | > 1000 |
| | | > 1000 |
| | | > 1000 |
| | | > 1000 |
| | | > 1000 |

Medición de la ingesta en modelos animales.

Los animales utilizados fueron ratas Wistar macho (200-270g) procedentes de Harlan, S.A. El período de aclimatación en nuestro estabulario, antes de su utilización en las pruebas experimentales, fue como mínimo de 5 días. Durante este tiempo, los animales fueron estabulados en grupos de 5 en jaulas translúcidas, con agua y comida *ad libitum*. Los animales fueron aclimatados a la estabulación individual, como mínimo 24 horas antes de realizar el experimento.

Test de la ingesta nocturna.

El test se realiza en la propia jaula del animal, con el propósito de minimizar el stress que supondría el cambio de jaula y que podría tener efectos sobre la ingesta. La comida y el agua se encuentran en todo momento disponibles *ad libitum*. Inmediatamente antes de que se apaguen las luces de la sala, los animales son pesados y asignados, de manera aleatoria, a un grupo de tratamiento (vehículo o productos a estudiar). Inmediatamente después de la administración, las ratas son devueltas a sus jaulas en las que se habrá depositado una cantidad conocida de comida. A la mañana siguiente, se pesa la cantidad de comida restante en cada una de las jaulas y nuevamente a los animales.

Referencias Bibliográficas: Ants Kask *et al.*, *Journal of Pharmacology*, 414 (2001) 215-224; Andrew V. Turnbull *et al.*, *Diabetes*, Vol.51, AUGUST 2002

Efecto de algunos compuestos de la invención sobre la ingesta nocturna en ratas macho Wistar (administración intra-peritoneal)

| EJEMPLO | DOSIS (mg/kg) | EFEECTO |
|---------|---------------|---|
| 20 | 40 | Disminuye la ingesta de alimento y reduce el peso corporal de los animales tratados frente al grupo de control. |
| 18 | 40 | Disminuye la ingesta de alimento y reduce el peso corporal de los animales tratados frente al grupo de control. |
| 35 | 20 | Disminuye la ingesta de alimento y reduce el peso corporal de los animales tratados frente al grupo de control. |

Posología

La posología diaria en medicina humana está comprendida entre 1 miligramo y 500 miligramos de producto que puede ser administrada en una o varias tomas. Las composiciones son preparadas bajo formas compatibles con la vía de administración utilizada, como por ejemplo comprimidos, grageas, cápsulas, supositorios, disoluciones o suspensiones. Estas composiciones se preparan mediante métodos conocidos y comprenden de 1 a 60% en peso del principio activo (compuesto de fórmula general I) y 40 a 99% en peso de vehículo farmacéutico apropiado y compatible con el principio activo y la forma física de la composición utilizada. A título de ejemplo se presenta la fórmula de un comprimido que contiene un producto de la invención.

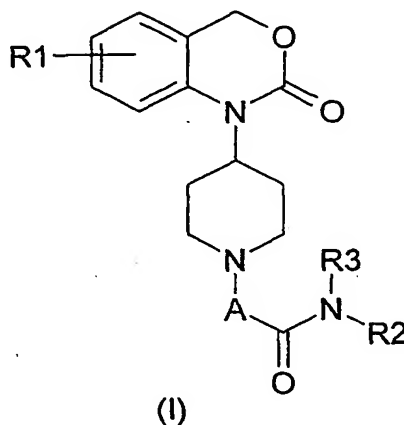
Ejemplo de fórmula por comprimido:

| | |
|----------------------------|-------|
| Ejemplo 18 | 5 mg |
| Lactosa | 60 mg |
| Celulosa cristalina | 25 mg |
| Povidona K 90 | 5 mg |
| Almidón pregelatinizado | 3 mg |
| Dióxido de sílice coloidal | 1 mg |

| | |
|---------------------------|--------|
| Estearato de magnesio | 1 mg |
| Peso total por comprimido | 100 mg |

REIVINDICACIONES

1. Un compuesto derivado de benzoxazinona de fórmula general (I)



en la cual:

R_1 representa hidrógeno, halógeno, alcoxilo o un radical alquilo C_1-C_4 ;

R_2 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 , un radical fenilo, un radical bencilo, o junto con R_3 puede formar parte de un heterociclo de cinco o seis miembros;

R_3 representa anillo bicíclico, anillo tricíclico, fenilo sustituido o fenilo sustituido por una cadena hidrocarbonada que junto con R_2 forma parte de un heterociclo nitrogenado de cinco o seis miembros;

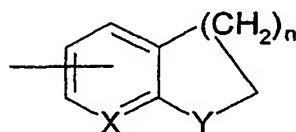
A representa $-CHR_4-$ o $-CHR_4-CH_2-$, y

R_4 representa hidrógeno, un radical alquilo C_1-C_4 o un radical fenilo;
o una de sus sales fisiológicamente aceptables.

2. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R_3 representa un fenilo sustituido por un radical alquilo C_1-C_4 , metoxi, halógeno, ciclohexilo, fenilo, fenoxi, feniltio, benzoilo, fenilamino o fenil(alquil C_1-C_4)amino.

3. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R_3 representa un biciclo constituido por un anillo aromático o heteroaromático de seis

miembros y un ciclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido de fórmula general (II)



(ii)

en la cual:

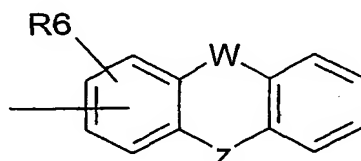
X representa CH o N;

Y representa CH₂, O, N-R₅, CH-OH o C=O;

R₅ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄, y

n representa 1 o 2.

4. Un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, en la cual R₃ representa un tricyclo constituido por un anillo aromático de seis miembros sustituido o no sustituido, un ciclo de 5 o 6 miembros sustituido o no sustituido y un anillo aromático de seis miembros sustituido o no sustituido de fórmula general (III)



(III)

en la cual:

W representa un enlace entre los dos anillos aromáticos, CH₂, CH-OH o C=O;

Z representa CH₂, O, CH-OH, C=O o N-R₅;

R₅ representa hidrógeno o un radical alquilo C₁-C₄; y

R₆ representa hidrógeno, alcoxilo o un radical alquilo C₁-C₄.

5. Un compuesto, según la reivindicación 1, seleccionado del grupo formado por:

- [1] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida,
- [2] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- 5 [3] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato,
- [4] N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [5] N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 10 [6] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(5-oxo-5,6,7,8-tetrahidro-naftalen-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [7] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-4-il)-acetamida clorhidrato,
- 15 [8] N-(3-benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [9] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida,
- [10] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(1-oxo-indan-5-il)-acetamida clorhidrato,
- 20 [11] N-Indan-5-il-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [12] N-(2-Metoxi-dibenzofuran-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 25 [13] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [14] 1-{1-[2-(3,4-Dihidro-2H-quinolin-1-il)-2-oxo-etil]piperidin-4-il}-1,4-dihidro-benzo[d][1,3]oxazin-2-ona clorhidrato,
- [15] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-2-fenil-acetamida clorhidrato,
- 30 [16] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-propionamida clorhidrato,
- [17] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,

- [18] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [19] 2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- 5 [20] 2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato,
- [21] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [22] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 10 [23] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [24] N-(4-benzoil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 15 [25] N-(9-Metil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [26] N-(9,10-Dioxo-9,10-dihidro-antracen-2-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [27] N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 20 [28] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[4-metil-fenil-amino)-fenil]-acetamida clorhidrato,
- [29] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-[4-fenoxi-fenil]-acetamida clorhidrato,
- 25 [30] N-[4-(Isopropil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [31] 3-[4-(2-Oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-propionamida clorhidrato,
- [32] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida clorhidrato,
- 30 [33] N-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [34] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-cloro-fenil)-acetamida clorhidrato,

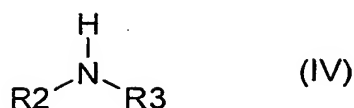
- [35] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato,
- [36] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato,
- 5 [37] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [38] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [39] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida clorhidrato,
- 10 [40] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [41] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- 15 [42] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- [43] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [44] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- 20 [45] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-trifluorometil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [46] 2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida clorhidrato,
- 25 [47] N-(4-Cloro-fenil)-2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [48] N-(4-Ciano-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [49] N-(4-Ciano-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 30 [50] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-ciano-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [51] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,

- [52] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [53] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 5 [54] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [55] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [56] N-(4-Benzoil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 10 [57] N-(4-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [58] N-(2-Cloro-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [59] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(2-trifluorometil-fenil)-acetamida,
- 15 [60] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-fenil-acetamida,
- [61] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 20 [62] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-ciclohexil-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [63] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [64] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 25 [65] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [66] N-(2-Benzoil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 30 [67] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxi-fenil)-acetamida clorhidrato,
- [68] N-(4-Acetil-fenil)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,

- [69] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [70] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- 5 [71] 2-[4-(6-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [72] 2-[4-(8-Metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- [73] 2-[4-(6-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-2-il)-acetamida clorhidrato,
- 10 [74] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [75] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-2-il)-2-[4-(8-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 15 [76] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(6-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [77] N-(4-Ciclohexil-fenil)-2-[4-(7-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [78] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(5-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 20 [79] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- [80] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida clorhidrato,
- 25 [81] 2-[4-(5-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-etil-9H-carbazol-3-il)-acetamida clorhidrato,
- [82] 2-[4-(5-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxifenil)-acetamida clorhidrato,
- [83] 2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- 30 [84] N-Dibenzofuran-2-il-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [85] 2-[4-(7-Cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-dibenzofuran-2-il-acetamida,

- [86] 2-[4-(6-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-oxo-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- [87] 2-[4-(7-Fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(9-hidroxi-9H-fluoren-3-il)-acetamida,
- 5 [88] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(5-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [89] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(5-fluoro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [90] N-(9H-carbazol-3-il)-2-[4-(6-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 10 [91] N-(9-Etil-9H-carbazol-3-il)-2-[4-(5-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [92] 2-[4-(5-Metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-N-(4-fenoxifenil)-acetamida,
- 15 [93] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [94] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-3-il)-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [95] N-Dibenzofuran-2-il-2-[4-(5-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 20 [96] N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(7-metil-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [97] N-(9H-Carbazol-3-il)-2-[4-(8-cloro-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- 25 [98] N-[4-(Etil-fenil-amino)-fenil]-2-[4-(8-metoxi-2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,
- [99] N-(9-Hidroxi-9H-fluoren-4-il)-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida, y
- 30 [100] N-[4-(Hidroxi-fenil-metil)-fenil]-2-[4-(2-oxo-4H-benzo[d][1,3]oxazin-1-il)-piperidin-1-il]-acetamida,

6. Procedimiento para la obtención de un compuesto de fórmula general (I), según la reivindicación 1, caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (IV),

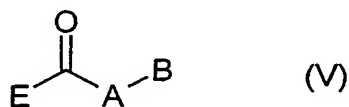


5

en la cual:

R2 y R3 tienen la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I), en la reivindicación 1, con un compuesto de fórmula general (V),

10

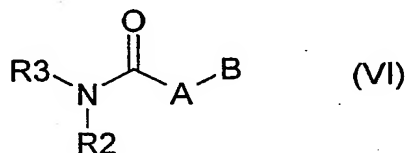


en la cual:

15

A tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I), en la reivindicación 1, E representa un halógeno, un grupo hidroxilo o O-acilo y B representa un halógeno, preferiblemente cloro; en el seno de un disolvente inerte y en presencia de una base o/y auxiliares, dando lugar a un compuesto de fórmula general (VI),

20

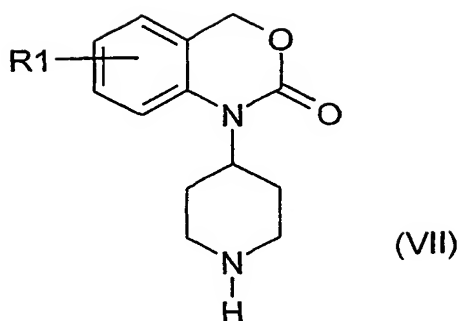


25

en la cual:

B, A, R2 y R3 tienen la significación indicada anteriormente; y caracterizado por hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (VI) con una amina de fórmula general (VII)

30



en la cual:

R1 tiene la significación mencionada anteriormente en la fórmula general (I), en la reivindicación 1, o con sus correspondientes sales, preferentemente clorhidrato, en disolventes inertes y en presencia de base y/o auxiliares cuando sea necesario.

7. Compuesto de fórmula general VII, seleccionado del grupo formado por:

6-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
7-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
8-metil-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
5-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
8-cloro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
7-fluoro-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
5-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-metoxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
5-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
6-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona,
8-hidroxi-1-(piperidin-4-il)-1,4-dihidro-2H-3,1-benzoxazin-2-ona

8. Uso de los compuestos según la reivindicación 7 en la preparación de los compuestos de fórmula general (I).

9. Procedimiento para la preparación de las sales fisiológicamente aceptables de los compuestos de fórmula general (I), según la reivindicación 1, que consiste en hacer reaccionar un compuesto de fórmula general (I) con un ácido mineral o con un ácido orgánico en el seno de un disolvente apropiado.

5

10. Composiciones farmacéuticas, caracterizadas por el hecho de contener, además de los excipientes farmacéuticamente aceptables, al menos un compuesto de fórmula general (I) o una de sus sales fisiológicamente aceptables, según las reivindicaciones 1 a 5.

10

11. Empleo de un compuesto de fórmula general (I), o una de sus sales fisiológicamente aceptables, en la elaboración de un medicamento para la prevención o el tratamiento de varios trastornos del Sistema Nervioso Central, y en particular la obesidad, la ansiedad, la depresión, los trastornos cognitivos, la epilepsia, la diabetes, la artritis, el dolor y otros trastornos mediados por el receptor NPY5 en mamíferos, incluido el hombre.

15

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES 03/00162

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC⁷ C07D 265/18, A61K 31/536, A61P 25/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC⁷ C07D, A61K, A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CIBEPAT,REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|-----------|---|-----------------------|
| X | WO 9502405 A (MERCK & CO, INC). 26.01.1995, examples 62, 230, 233 and 240. | 7 |
| A | WILLIAMS, P.D. et al. Nonpeptide oxytocin antagonists: Analogs of L-371, 257 with improved potency. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, Vol.9, pages 1311-1316, the whole document. | 1-11 |
| A | WO 0144213 A (ASTRAZENECA AB) 21.06.2001; the whole document. | 1-11 |

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

12 June 2003 (12.06.03)

Date of mailing of the international search report

01 July 2003 (01.07.03)

Name and mailing address of the ISA/

SPTO

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/ES 03/00162

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---------------------|--|--|
| WO 9502405 A | 26.01.1995 | AT 216580 E AU 75132194 A AU 691829 B DE 69430483 C EP 714299 A,B JP 9500134T US 5665719 A | 15.05.2002 13.02.1995 28.05.1998 29.05.2002 05.06.1996 07.01.1997 09.09.1997 |
| WO 0144213 A | 21.06.2001 | NONE | |

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional n°

PCT/ ES 03/00162

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

CIP⁷ C07D 265/18, A61K 31/536, A61P 25/00

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y la CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

CIP⁷ C07D, A61K, A61P

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

CIBEPAT,REGISTRY, HCAPLUS.

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

| Categoría* | Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes | Relevante para las reivindicaciones n° |
|------------|--|--|
| X | WO 9502405 A (MERCK & CO, INC). 26.01.1995, ejemplo 62, 230, 233 y 240. | 7 |
| A | WILLIAMS, P.D. et al. Nonpeptide oxytocin antagonists: Analogs of L-371, 257 with improved potency. Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 1999, Vol.9, páginas 1311-1316, todo el documento. | 1-11 |
| A | WO 0144213 A (ASTRAZENECA AB) 21.06.2001; todo el documento. | 1-11 |

☐ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☒ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:
 "A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.
 "E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.
 "L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).
 "O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.
 "P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.

"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
 "X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
 "Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
 "&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.

12 Junio 2003 (12.06.2003)

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional

01 JUL 2003 01.07.03

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la

Búsqueda internacional O.E.P.M.

C/Panamá 1, 28071 Madrid, España.

N° de fax +34 91 3495304

Funcionario autorizado

H. Aylagas Cancio

N° de teléfono + 34 91 3495475

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Información relativa a miembros de familias de patentes

Solicitud internacional n°

PCT/ES 03/00162

| Documento de patente citado en el informe de búsqueda | Fecha de publicación | Miembro(s) de la familia de patentes | Fecha de publicación |
|--|-------------------------|--|--|
| WO 9502405 A | 26.01.1995 | AT 216580 E AU 75132194 A AU 691829 B DE 69430483 C EP 714299 A,B JP 9500134T US 5665719 A | 15.05.2002 13.02.1995 28.05.1998 29.05.2002 05.06.1996 07.01.1997 09.09.1997 |
| WO 0144213 A | 21.06.2001 | NINGUNO | |



THIS PAGE BLANK (USPTO)